

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**PELLETS SENSIBLES A ESTÍMULOS PARA LIBERACIÓN
CONTROLADA DE MEDICAMENTOS: RETICULACIÓN
DE MATRICES Y FORMACIÓN DE CUBIERTAS *IN SITU***

Marcos Mayo Pedrosa

Santiago de Compostela, 2008

Sin duda, esta es la parte de la tesis que más me ha costado escribir, seguramente porque sé que va a ser uno de los capítulos más leídos.

En primer lugar debo agradecer a mis directores Carmen Álvarez Lorenzo y Ángel Concheiro Nine toda su paciencia y dedicación ya que sin ellos hubiese sido imposible sacar este trabajo adelante. No puedo olvidar agradecerle a Ramón Martínez Pacheco el que me iniciase en el mundo de la investigación. También tengo mucho que agradecer a Xerardo García Mera que me encarriló hacia la carrera de Farmacia y a Francisco Javier Otero Espinar que me orientó y ayudó en un primer momento (y en muchos otros).

A mi familia que siempre me han apoyado y animado (además de constituir mi principal fuente de financiación durante mucho tiempo). A Ana, por estar siempre a mi lado de forma incondicional y “aguantarme” todos los días (que no es poco).

En segundo lugar quisiera agradecer al resto de profesores del grupo y del departamento por su apoyo: Chelo, Jose Luís, Pepe y Juan. Así como a Marga, que siempre se puede contar con ella y a Lidia, que a pesar de llevar poco con nosotros se ha hecho imprescindible. Por supuesto a Carmela y Estrella que saben como hacerme sonreír. Y a la gente estupenda de Conxo.

Y en tercer lugar, que no menos importante, tengo mucho que agradecer a todas las personas que han sido mis compañeros y amigos a lo largo de estos casi ya 8 años de trabajo, decepciones, alegrías, celebraciones, despedidas,... Sergio, Rafa, Asteria, Jose Yzquierdo, María José, Portu, Carmen, Ana, Rosalía, Maarten, Ruth, Coca, Paula, Bea, Livia, Marcilio, Elena, Laura, Manolo, Lourdes, Luís, Álvaro, Nano, los Albertos, Raquel, a los gritones y a todos los que me he dejado en el tintero, no me lo tengáis muy en cuenta.

CARMEN ÁLVAREZ LORENZO Y ÁNGEL CONCHEIRO NINE,
PROFESORA TITULAR Y CATEDRÁTICO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

CERTIFICAMOS: Que la presente memoria titulada “Pelets sensibles a estímulos para liberación controlada de medicamentos: Reticulación de matrices y formación de cubiertas *in situ*” elaborada por el Licenciado en Farmacia D. Marcos Mayo Pedrosa ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y, una vez concluida, autorizamos su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y, para que conste, expedimos y firmamos la presente certificación en Santiago de Compostela a 15 de Julio de 2008.

C. Álvarez Lorenzo

Á. Concheiro Nine

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. ELABORACIÓN DE PELETS POR EXTRUSIÓN- ESFERONIZACIÓN	16
1.2. RECUBRIMIENTO DE PELETS	21
1.3. POLÍMEROS E HIDROGELES SENSIBLES A ESTÍMULOS	27
1.3.1. Polímeros e hidrogeles sensibles a cambios de temperatura	28
1.3.2. Polímeros e hidrogeles sensibles a cambios de pH	32
1.4. PELETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	35
1.4.1. Pelets matriciales	36
1.4.2. Pelets recubiertos	39
1.5. FOTOPOLIMERIZACIÓN	41
1.5.1. Materiales y mecanismos	41
1.5.2. Aplicaciones en Tecnología Farmacéutica	49
2. OBJETIVOS.....	53
3. MATERIALES Y MÉTODOS	57
3.1. MATERIALES.....	57
3.2. MÉTODOS	58
3.2.1. Caracterización de la polivinilpirrolidona	58
3.2.1.1. Viscosidad intrínseca y peso molecular medio	58
3.2.1.2. Propiedades reológicas de dispersiones acuosas	58
-Ensayos de flujo.....	58

- <i>Ensayos de oscilación</i>	59
3.2.2. Síntesis y caracterización de poli(N-isopropilacrilamida)	59
3.2.2.1. <i>Síntesis</i>	59
3.2.2.2. <i>Determinación del peso molecular</i>	60
- <i>Viscosimetría</i>	60
- <i>Cromatografía de exclusión molecular</i>	60
3.2.2.3. <i>Determinación de la temperatura de enturbiamiento (LCST)</i>	61
3.2.3. Preparación y caracterización de mezclas de PVP-PNIPA y carbopol-	
PNIPA	61
3.2.3.1. <i>Preparación de dispersiones de mezclas de polímeros</i>	61
3.2.3.2. <i>Caracterización reológica de las dispersiones</i>	62
3.2.3.3. <i>Espectrofotometría FT-IR</i>	62
3.2.3.4. <i>Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Temperatura de transición</i>	
<i>vítrea</i>	62
3.2.4. Preparación y caracterización de pelets de celulosa microfina y PVP	64
3.2.4.1. <i>Preparación de las masas humectadas</i>	64
3.2.4.2. <i>Caracterización de las masas humectadas</i>	64
- <i>Caracterización reológica</i>	64
- <i>Contenido en agua libre</i>	65
3.2.4.3. <i>Preparación de los pelets</i>	65
3.2.4.4. <i>Caracterización de los pelets</i>	66
- <i>Forma y tamaño</i>	66
- <i>Estructura superficial e interna</i>	66

- Densidad real.....	66
- Porosidad intraparticular.....	66
- Compresibilidad	67
- Friabilidad.....	67
- Estructura cristalina y estado de hidratación de la teofilina	67
-Velocidad de cesión de teofilina	68
-Análisis estadístico	69
3.2.5. Preparación y caracterización de pelets de CMF, PVP y/o PNIPA.....	69
3.2.5.1. Preparación de las masas humectadas	69
3.2.5.2. Caracterización de las masas humectadas	70
3.2.5.3. Preparación de los pelets.....	70
3.2.5.4. Caracterización de los pelets.....	71
3.2.6. Preparación y caracterización de comprimidos de pelets de CMF, PVP	
y/o PNIPA	71
3.2.6.1. Preparación	71
3.2.6.2. Caracterización.....	71
- Resistencia a la fractura.....	71
- Velocidad de cesión de teofilina.....	72
3.2.7. Preparación y caracterización de pelets de CMF y HPC o HPMC	
reticulados internamente.....	73
3.2.7.1. Caracterización reológica del proceso de reticulación de éteres de	
celulosa con etilenglicoldiglicileter	73
3.2.7.2. Preparación de las masas humectadas	73

3.2.7.3. Preparación de los pelets.....	74
3.2.7.4. Caracterización de los pelets.....	75
3.2.8. Recubrimiento de pelets por fotopolimerización in situ de monómeros	75
3.2.8.1. Cubiertas de PNIPA reticulada	75
- Monitorización del proceso de fotopolimerización/reticulación.....	75
- Caracterización de la capacidad de respuesta a cambios de temperatura de las películas de PNIPA reticulada	75
- Formación de las cubiertas “in situ”	75
- Caracterización de los pelets recubiertos	76
3.2.8.2. Cubiertas de AA/LA reticulados	76
- Monitorización del proceso de fotopolimerización/reticulación.....	76
- Caracterización de la capacidad de respuesta a cambios de pH de los hidrogeles.....	76
- Formación de las cubiertas “in situ”	78
- Determinación del contenido en monómeros residuales.....	79
- Caracterización de los pelets recubiertos	80
 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	 83
4.1. PELETS MATRICIALES.....	84
4.1.1. Pelets matriciales de CMF con PVP	84
4.1.1.1. Caracterización de PVPs.....	84
- Viscosidad intrínseca y peso molecular	84
- Caracterización reológica de dispersiones acuosas de PVP	85

4.1.1.2. Sistemas CMF-PVP-agua	88
- Caracterización reológica de las masas humectadas.....	88
- Contenido en agua libre de las masas humectadas	91
4.1.1.3. Preparación y caracterización de pelets de CMF y PVP	93
4.1.2. Pelets matriciales de CMF con PNIPA y PVP	103
4.1.2.1. Síntesis y Caracterización de PNIPA.....	104
4.1.2.2. Estudio de las interacciones PNIPA-PVP.....	106
4.1.2.3. Estudio de las interacciones PNIPA-carbopol.....	110
4.1.2.4. Preparación y caracterización de pelets matriciales de CMF con PNIPA y PVP	114
4.1.2.5. Preparación y caracterización de comprimidos de pelets matriciales	121
- Compresión.....	121
- Disolución.....	124
4.2. PELETS DE MATRIZ RETICULADA.....	126
4.2.1. Preparación.....	126
4.2.1.1. Optimización de las condiciones de reticulación de éteres de celulosa con EGDE.....	127
4.2.1.2. Extrusión-esferonización de masas de CMF y éteres de celulosa	128
4.2.2. Caracterización	128
4.3. PELETS RECUBIERTOS POR FOTOPOLIMERIZACIÓN IN SITU DE MONOMEROS	134
4.3.1. Formación de las cubiertas.....	134
4.3.1.2. Cubiertas de PNIPA.....	134

<i>4.3.1.3. Cubiertas de copolímeros de ácido acrílico</i>	<i>140</i>
<i>- Síntesis y caracterización de los hidrogeles de AA</i>	<i>142</i>
<i>4.3.1.4. Pelets recubiertos con copolímeros de AA.....</i>	<i>146</i>
5. CONCLUSIONES.....	155
6. BIBLIOGRAFÍA.....	161
7. APÉNDICE.....	185
8. TEXTO DE LA TESIS, LA PATENTE Y LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS, EN SOPORTE INFORMÁTICO	209

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas multiparticulares constituidos por micropartículas, gránulos, pelets o minicomprimidos, ocupan una posición muy destacada en el amplio conjunto de las formas de administración oral de medicamentos (*Salsa y col.*, 1997; *Gandhi y col.*, 1999; *Santos y col.*, 2002; *Trivedi y col.*, 2007). Los perfiles plasmáticos que proporcionan se caracterizan por presentar una reproducibilidad sensiblemente superior a la que se observa cuando los fármacos se administran en formas monolíticas. Esta importante ventaja tiene su origen en una más baja variabilidad del vaciamiento gástrico que se debe, a su vez, a que el tiempo que se requiere para que las partículas pequeñas (menores de 3 mm) pasen a través del píloro se vea poco afectado por la ingesta de alimentos, cualquiera que sea la naturaleza de éstos (*Borquist y col.*, 2004). También tienen la ventaja de que, al extenderse las partículas con facilidad sobre la mucosa gástrica, se minimizan los efectos adversos que pueden producir algunos fármacos a nivel local (*Bodmeier*, 1997; *Tang y col.*, 2005). Desde un punto de vista tecnológico, ofrecen interesantes posibilidades cuando se plantea la necesidad de formular, en asociación, principios activos químicamente incompatibles o que requieren velocidades de cesión diferentes. Para ello, se pueden preparar de manera independiente con cada uno de los fármacos las micropartículas, los gránulos, los

pelets o los minicomprimidos, y combinarlos, a continuación, en una sola unidad de dosificación; por ejemplo una cápsula de gelatina dura (*Nesbitt, 1994; Steckel y Mindermann-Nogly, 2004; Dashevsky y Mohamad, 2006*).

Los pelets son partículas esféricas de tamaño comprendido entre 0.5 y 2 mm que están constituidas por principios activos y excipientes (*Ghebre-Sellassie, 1989*). Sus excelentes propiedades de flujo y su elevada capacidad de empaquetamiento facilitan la manipulación a la hora de incorporarlos a la forma de dosificación definitiva (*Nesbitt, 1994; Agrawal y col., 2004*). Además, su baja friabilidad los hace muy adecuados cuando se requiere la aplicación de procesos complementarios de recubrimiento (*Hellén y col., 1993; Sousa y col., 1996*). Por todas estas razones, los pelets constituyen una alternativa muy ventajosa dentro de la gama de opciones de que se dispone actualmente cuando se aborda el desarrollo de una forma sólida multiparticular oral, ya sea convencional o de liberación modificada (*Trivedi y col., 2007*) y encuentran interesantes aplicaciones en otros ámbitos como el de la agricultura, actuando como sistemas de cesión prolongada de fertilizantes, o el de la alimentación animal, como componentes de piensos (*Vervaet y col., 1995*).

1.1. ELABORACIÓN DE PELETS POR EXTRUSIÓN-ESFERONIZACIÓN

El término peletización hace referencia a cualquier proceso de aglomeración de pequeñas partículas que conduzca a la formación de agregados esféricos de diferentes tamaños. Entre las distintas aproximaciones a las que se puede acudir para obtener pelets, los procedimientos de extrusión-esferonización resultan especialmente interesantes por su simplicidad y por su elevado rendimiento (*Hellén y col., 1993; Hileman y Goskonda, 1993; Gandhi y col., 1999; Umprayn y col., 1999*). Además, la extrusión-esferonización permite incorporar cantidades importantes de principios activos en formulaciones de peso y volumen reducidos, lo que la hace muy útil cuando las dosis que se requieren son elevadas.

Desde que se difundieron los primeros trabajos sobre extrusión-esferonización (Reynolds, 1970; Conine y Hadley, 1970), se han puesto a punto un buen número de procedimientos para conseguir la formación de pelets que se basan en esta aproximación. Las etapas del esquema general al que se ajustan estos procedimientos, que se muestran en la figura 1.1, se comentan a continuación (Torres-Suárez y Gil-Alegre, 1995).

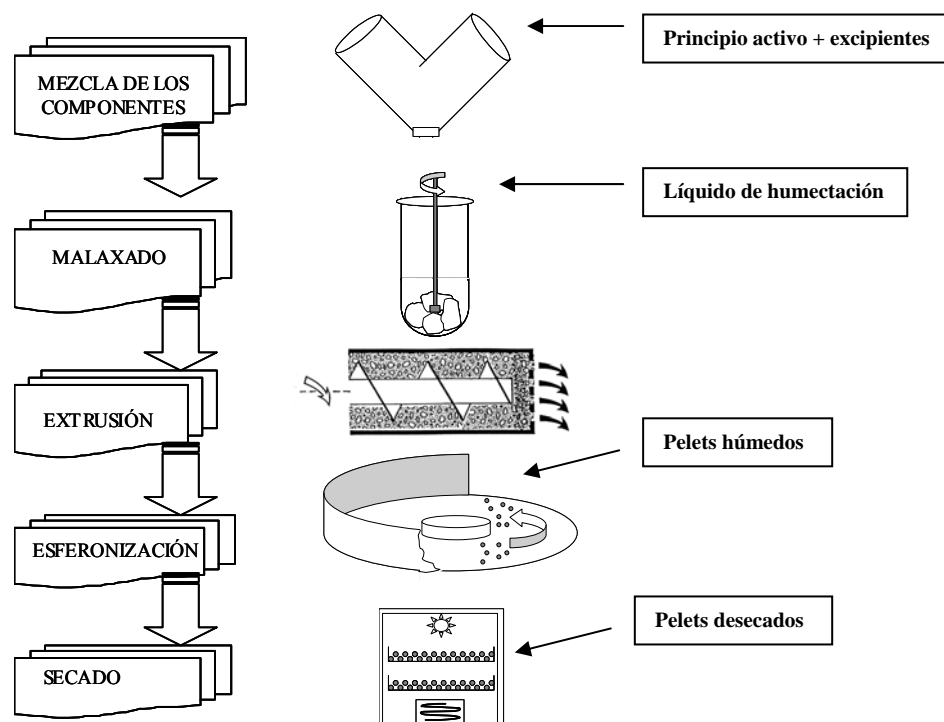


Figura 1.1 Diagrama de flujo de un proceso de extrusión-esferonización.

i) *Mezclado y malaxado*. Los materiales se mezclan, se humectan y se malaxan hasta conseguir masas con la plasticidad y la cohesividad necesarias para llevar a cabo la extrusión y la esferonización (Parker y col., 1990; Railkar y Schwartz, 2000). Es esencial que la masa humectada no se adhiera a los elementos metálicos de los equipos con los que entra en contacto (en ésta y en las etapas posteriores del proceso) y que, una vez dividida en pequeñas porciones, éstas tampoco se adhieran entre sí. Para conseguir masas que cumplan estos requisitos, se dispone de un grupo reducido de

excipientes. Las prestaciones de cada uno de ellos dependen de su estructura química y de las propiedades físicas, granulométricas y morfológicas de sus partículas (Chatlapalli y Rohera, 1998). La celulosa microcristalina es, sin duda, el que más se utiliza como excipiente base, por la elevada consistencia y la marcada plasticidad que comunica a las masas humectadas (Newton, 1990; Fielden y Newton, 1992; Shah y col., 1995; Trivedi y col., 2007). Sin embargo, estas propiedades limitan su utilidad cuando se necesita incorporar proporciones altas de polímeros hidrofílicos con el fin de obtener pelets matriciales que puedan controlar la cesión de los fármacos (Neau y col., 1996). La celulosa microfina constituye una posible alternativa puesto que proporciona plasticidad suficiente y da lugar a masas de baja consistencia (El Saleh y col., 2000). Como consecuencia de ello, es compatible con proporciones elevadas de polímeros hidrofílicos si bien, cuando se emplea en la elaboración de pelets de cesión inmediata, requiere la incorporación de aglutinantes que comuniquen una resistencia mecánica suficiente (Lindner y Kleinebudde, 1994; Schröder y Kleinebudde, 1995; Alvarez y col., 2002 y 2003). Otros excipientes como las ciclodextrinas (Gazzaniga y col., 1998) y los almidones y las dextrinas (Almeida-Prieto y col., 2007) también se han mostrado útiles en la elaboración de pelets de cesión inmediata y de cesión modificada. Para efectuar el malaxado, se pueden utilizar distintos dispositivos entre los que los mezcladores planetarios y los de cuchillas son los más comunes. Para prevenir la evaporación del líquido de humectación durante la mezcla hay que seleccionar con cuidado el equipo y las condiciones de trabajo (Vervaet y col., 1995).

ii) *Extrusión*. Para que se formen pequeños cilindros aptos para la esferonización, la masa humectada -que debe ser plástica, cohesiva y homogénea- se aglomera y se fuerza a pasar a través de una malla de luz calibrada, que lleva acoplado un sistema de corte, para fraccionar el material extruido. Para promover la extrusión, se pueden usar sistemas de tornillo sin fin, de rodillos o de émbolo (figura 1.2; Rowe, 1985):

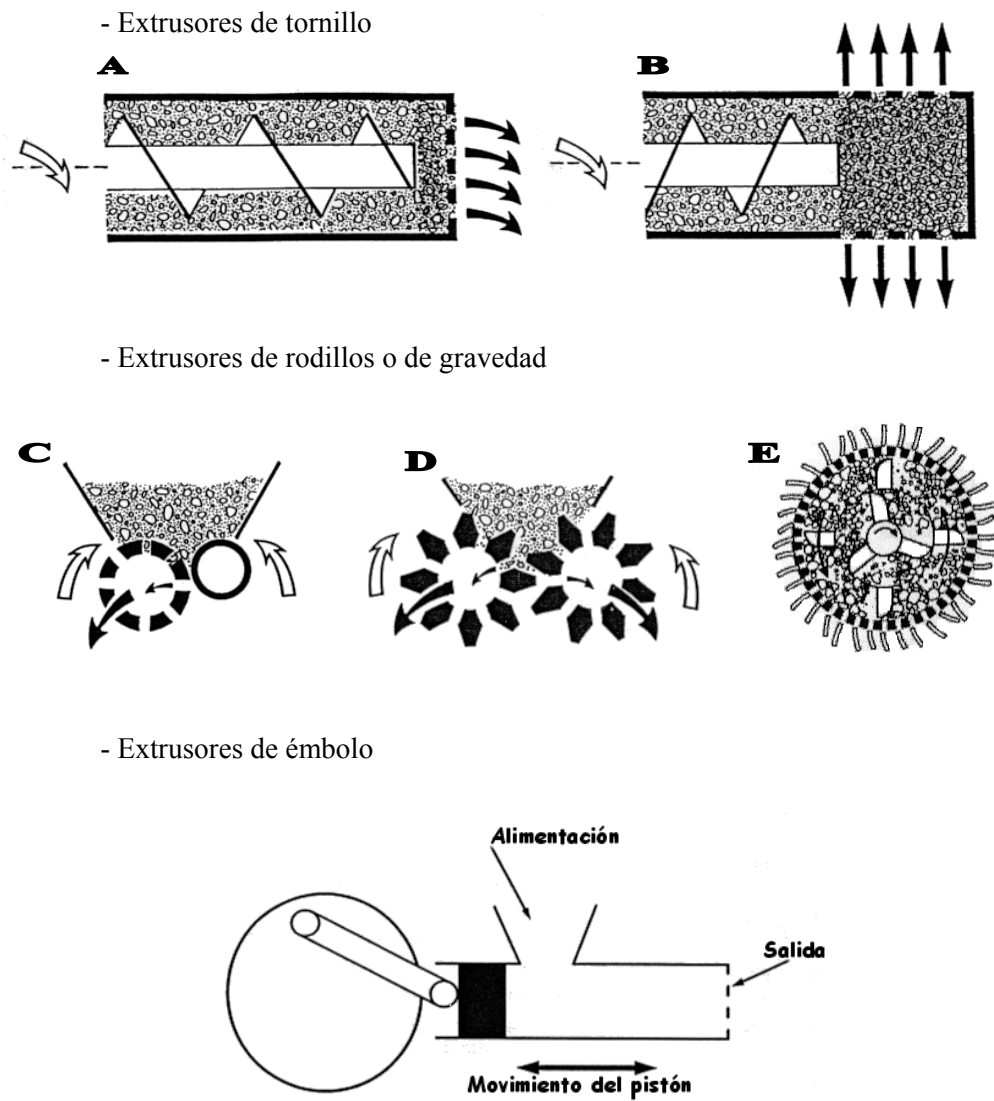


Figura 1.2 Representación esquemática de un extrusor de tornillo (A: de tipo axial. B: de tipo radial), de gravedad (C: cilíndrico. D: cilíndrico dentado. E: radial) y de émbolo. Adaptado de Ghebre-Sellassie y Kncoh (1995).

iii) *Esferonización*. Para dotar de forma esférica a las partículas cilíndricas, la masa extruída se transfiere al plato giratorio de superficie rugosa del esferonizador. La rotación hace que las partículas se deformen por efecto de las fuerzas de fricción con el propio plato y con las paredes de la cámara de esferonización, hasta que adquieren una forma aproximadamente esférica. En la Figura 1.3 se esquematiza la evolución que experimentan las partículas desde la forma cilíndrica inicial hasta la forma esférica final.

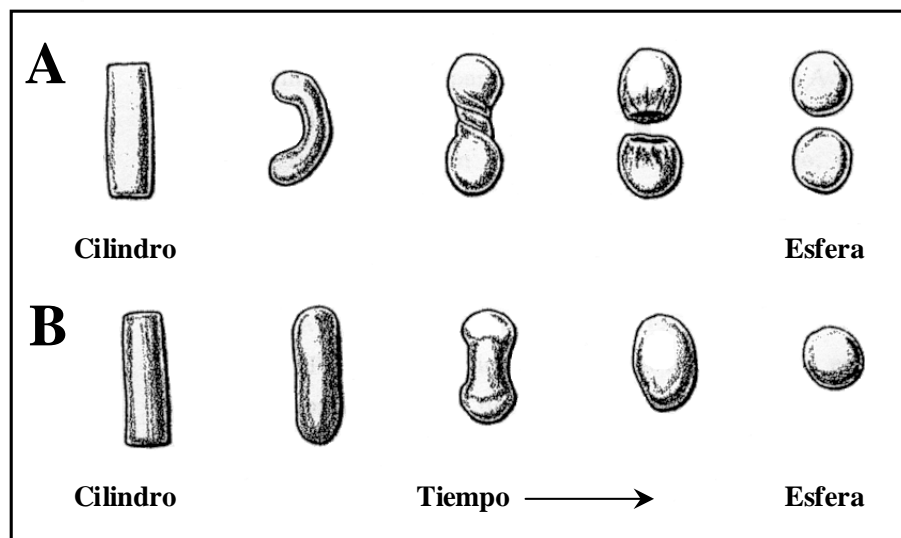


Figura 1.3 Evolución de la morfología de las partículas extruídas hasta adquirir la forma esférica característica de los pelets según: A) Baert y col, (1993); B) Rowe (1985).

iv) *Secado*. Una vez que las partículas han adquirido forma esférica, se desecan en una estufa con corriente de aire, en una columna de lecho fluido o en un horno de microondas, se liofilizan o se someten a cualquier otro procedimiento que se adapte a las características específicas de la formulación, para obtener los pelets (Kleinebudde, 1994; Agrawal y col., 2004; Gómez-Carracedo y col., 2007 y 2008).

1.2. RECUBRIMIENTO DE PELETS

Con mucha frecuencia las etapas descritas en el apartado anterior se complementan con otra adicional de recubrimiento, que responde a objetivos tan importantes como la mejora de la resistencia mecánica y de las propiedades superficiales y de flujo, la resolución de problemas de estabilidad o el control de la velocidad de cesión (*Husson y col.*, 1991; *Gandhi y col.*, 1999; *Frenning y col.*, 2003; *Siepmann y col.*, 2007).

Para aplicar las cubiertas, se depositan sobre la superficie de los pelets capas finas de dispersiones de polímeros en líquidos volátiles de manera que, al producirse la evaporación, se forme una película continua (*Porter*, 2004). La viscosidad es una variable crítica porque determina el riesgo de erosión y obturación de las boquillas que se utilizan en la pulverización, al tiempo que condiciona la duración del proceso. Habitualmente se emplean derivados celulósicos o polímeros acrílicos como materiales de recubrimiento (*Lecomte y col.*, 2004; *Siepmann y col.*, 2005; *Zheng y col.*, 2005). Desde un punto de vista práctico, es muy importante conseguir dispersiones que combinen una concentración elevada con una baja viscosidad, para que se puedan incorporar a las cubiertas cantidades suficientes de polímero con un número reducido de aplicaciones. La naturaleza del disolvente y la composición y el tamaño de las partículas del polímero en la dispersión coloidal tienen una gran influencia sobre las características de las cubiertas. En general, el incremento que experimenta el peso de la formulación como consecuencia del recubrimiento no es muy elevado (*Lecomte y col.*, 2004; *Siepmann y col.*, 2005; *Kim y col.*, 2007).

Cuando se usan dispersiones en medio orgánico, el sistema experimenta al evaporarse el disolvente una transición de sol a gel, que conduce a la formación de la película de recubrimiento. Si la dispersión contiene dos polímeros hidrofóbicos compatibles, sus macromoléculas se encontrarán íntimamente mezcladas y aleatoriamente distribuidas en el sistema. A medida que avanza la evaporación del disolvente, las cadenas de polímero se van aproximando para formar finalmente una película con un alto grado de interpenetración polímero-polímero (Figura 1.4).

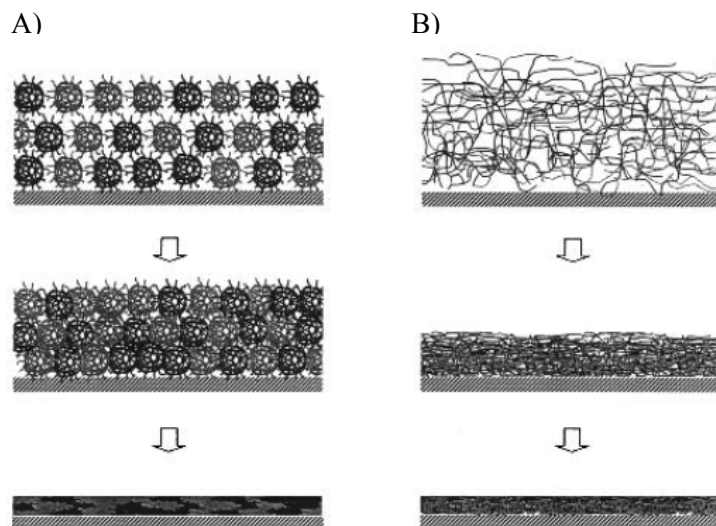


Figura 1.4 Mecanismos de formación de películas sobre la superficie de pelets a partir de dispersiones de una mezcla de etilcelulosa (trazo negro) con un copolímero acrílico (Eudragit L, trazo gris): A) en medio acuoso y B) en medio orgánico (adaptada de *Lecomte y col.*, 2004).

También es habitual el uso de dispersiones acuosas de combinaciones de polímeros hidrofílicos que, si son estructuralmente complementarios, pueden dar lugar a la formación de un complejo. Dependiendo de la naturaleza de las uniones interpoliméricas, los complejos polímero-polímero pueden ser de distintos tipos (*Tsuchida y Abe*, 1982):

a) *Polielectrolitos complejos*. Se forman como consecuencia de la interacción de un polímero aniónico con un polication. La posibilidad de que llegue a formarse un polielectrolito complejo está condicionada por la naturaleza de los grupos funcionales de cada polímero y por ciertas variables del medio como la temperatura, el pH o la fuerza iónica. La estequiometría está muy condicionada por el grado de disociación de los componentes. Un ejemplo de un sistema de este tipo son los microgeles que se forman como consecuencia de la interacción de los grupos amino del quitosano con los grupos ácido carboxílico del alginato sódico (*González-Rodríguez y col.*, 2002).

b) *Sistemas polímero-polímero con uniones por puentes de hidrógeno*. La formación del complejo es el resultado de un intercambio de protones entre unidades dadoras y unidadesceptoras. La concentración de los polímeros, la composición del medio y, muy especialmente, el pH determinan la marcha del proceso, en el que también pueden intervenir interacciones de naturaleza hidrofóbica (Alvarez-Lorenzo y col., 2001). En los sistemas diluidos, las relaciones [polímero dador]:[polímero aceptor] más frecuentes son 1:1 y 2:1, mientras que en los concentrados la relación suele ser 2:3 (Tsuchida y Abe, 1982). Las cadenas lineales de ácido poliacrílico (PAA) interaccionan por este mecanismo con la metilcelulosa o la hidroxietilcelulosa (Nikolaeva y col., 1995; 1999). Una interacción similar se produce entre el ácido polimetacrílico y los polietilenglicoles (Antipina y col., 1972) y entre el ácido polimetacrílico y la polivinilpirrolidona (PVP) (Chun y col., 2002). Para que se llegue a formar el complejo polímero-polímero, es necesario que se establezca una unión cooperativa, que sólo ocurre cuando se supera un valor crítico de peso molecular. Además para que se formen las uniones por puentes de hidrógeno, el pH del medio debe encontrarse dentro de un intervalo adecuado. Por ejemplo, la intensidad de la asociación PAA-PVP es máxima a pH ácido y, en estas condiciones, se obtienen películas que retienen muy eficazmente los fármacos. En cambio, a pH básico, las uniones se rompen y el fármaco se cede con más facilidad (Chun y col., 2002).

c) *Estereocomplejos*. Se forman cuando se une un polímero isotáctico con otro sindiotáctico. La formación y la composición de los complejos entre polímeros estéricamente complementarios están condicionadas por variables como la composición del medio o la temperatura (Ravve, 1995).

d) *Sistemas polímero-polímero con uniones dador-aceptor*. Se pueden establecer interacciones entre polímeros aceptores y dadores de electrones. Sin embargo, suelen ser débiles y tienen un interés escaso como herramienta para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos (Tsuchida y Abe, 1982).

Para la aplicación de cubiertas también se pueden utilizar dispersiones acuosas de polímeros. El empleo de dispersiones coloidales (látex y pseudolátex) de polímeros insolubles en agua previene la aglomeración de los pelets durante el proceso de recubrimiento. Las películas, que se forman por un mecanismo complejo, proporcionan una amplia gama de perfiles de liberación. Una vez que la dispersión se pulveriza, el agua comienza a evaporarse a velocidad prácticamente constante y las gotas depositadas sobre la superficie de los pelets experimentan un progresivo enriquecimiento en polímero. En una segunda etapa, se generan puntos de contacto entre las gotas y, al eliminarse el agua de los espacios intersticiales, se deforman y se establecen entre ellas uniones permanentes. Cuando las gotas están suficientemente próximas se produce la interdifusión de las cadenas poliméricas y se forma una capa continua. El agua remanente abandona la película a través de los canales interparticulares o a través de la capa de polímero. Por último, a medida que las gotículas se van fusionando y que las cadenas se entrecruzan, la película se hace más homogénea y adquiere una mayor resistencia mecánica (*Dobler y col.*, 1992). Si se utilizan mezclas de polímeros hidrofóbicos, las restricciones a la movilidad de las macromoléculas dentro de las partículas coloidales determinan que las cadenas no puedan interdifundir de manera efectiva. Por lo tanto, cabe esperar que sólo en las regiones más superficiales de los pelets se produzca un mezclado íntimo entre los dos polímeros. Una vez que se evapora el agua, se observan dominios constituidos preferentemente por uno de los polímeros y con un grado de interpenetración mucho más bajo que en las películas preparadas usando disoluciones en medio orgánico. Estas diferencias pueden afectar de manera muy marcada a la cinética de hinchamiento y a los perfiles de cesión (Figura 1.5).

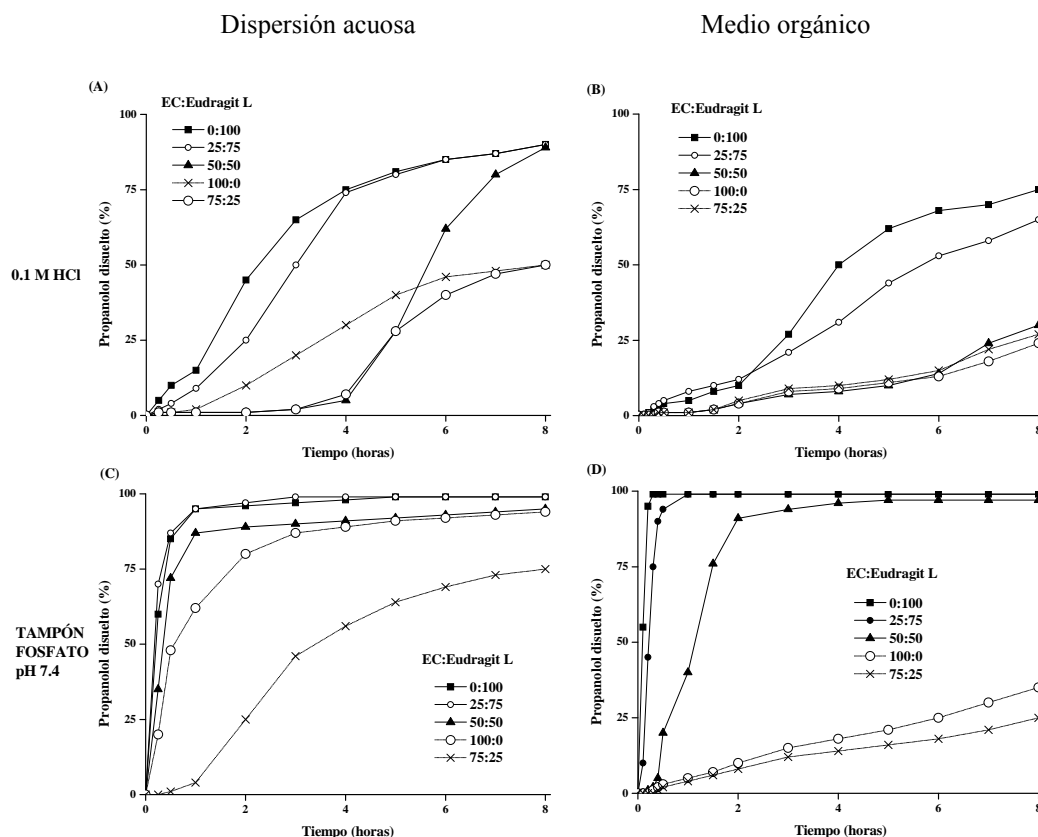


Figura 1.5 Influencia de la relación etilcelulosa (EC):Eudragit L sobre la velocidad de cesión de propranolol en medio HCl 0.1M o tampón fosfato pH 7.4, a partir de pellets recubiertos usando dispersiones acuosas (A y C) u orgánicas (B y D). El contenido total en polímero de las dispersiones de recubrimiento fue del 15%. Las líneas de puntos corresponden a procesos de cesión controlados predominantemente por difusión a través de grietas o poros llenos de agua. Las líneas continuas corresponden a procesos en los que la difusión a través de la cubierta intacta, en HCl 0.1M, o la erosión/disolución del Eudragit L, en tampón fosfato pH 7.4, controlan la cesión (adaptada de *Lecomte y col.*, 2004).

La incorporación de agentes plastificantes a la dispersión polimérica permite mejorar las propiedades mecánicas de la película y ajustar su permeabilidad para conseguir los perfiles de cesión que se requieren en cada caso (*Amighi y Moës*, 1996). Con frecuencia el proceso de recubrimiento no termina con la simple aplicación de la cubierta sino que se requiere un período adicional, conocido como curado, que se puede prolongar durante semanas y en el que las propiedades de la película experimentan modificaciones sustanciales (*Vecchio y col.*, 1997). Si se utilizan dispersiones acuosas de polímeros, los cambios pueden ser muy acusados por efecto

del progresivo entrecruzamiento de las cadenas que forman las partículas de látex. Como consecuencia de ello, se reduce la movilidad y el volumen libre entre las cadenas y disminuye la permeabilidad de la película. Durante el proceso también se puede producir un exudado de ciertos aditivos, tales como agentes tensoactivos o plastificantes, que contribuye a que se reduzca la porosidad y a que se incremente la hidrofobicidad de la película. Para reducir el tiempo de curado, es aconsejable utilizar polímeros de bajo peso molecular y almacenar los pelets recién recubiertos a temperaturas relativamente altas en ambientes de humedad relativa elevada (Zheng y col., 2005). Por todo ello, el curado puede dar lugar a alteraciones muy importantes en los perfiles de cesión del fármaco (Figura 1.6).

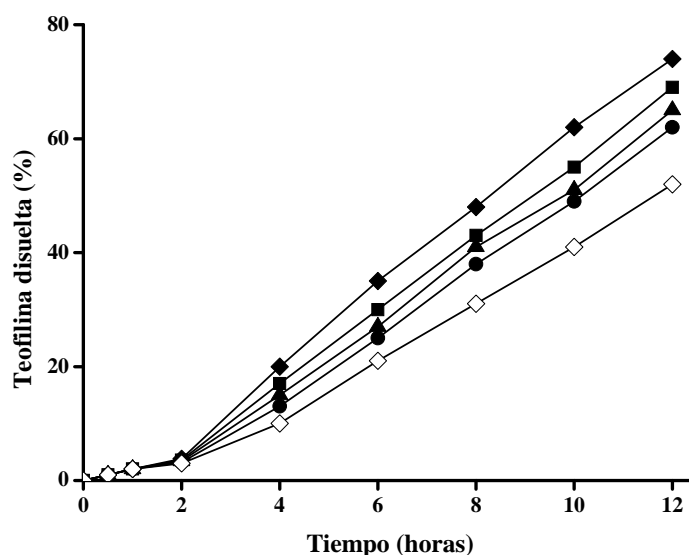


Figura 1.6 Efecto del tiempo de curado sobre la cesión de teofilina a partir de peles recubiertos con Eudragit® RS 30 D y almacenados a 25°C en un ambiente de humedad relativa 60%, inmediatamente después de la aplicación de la cubierta ◆, al cabo de una semana ■, de dos semanas ▲, de cuatro semanas ●, y de cuatro meses ◇ (adaptada de Zheng y col., 2005).

1.3. POLÍMEROS E HIDROGELES SENSIBLES A ESTÍMULOS

El interés por los polímeros sensibles a estímulos, que presentan una conformación dependiente de las variables fisicoquímicas del medio, ha experimentando un crecimiento exponencial en los últimos veinte años debido al enorme potencial que encierran como componentes de sistemas inteligentes de liberación de medicamentos (*Okano y col.*, 1990; *Brannon y Peppas*, 1991; *Kilchob y col.*, 1998; *Kohori y col.*, 1998; *Yoshida y col.*, 1992; *Eeckman y col.*, 2002; *Anal*, 2007 a y b). Entre ellos, los que sufren cambios reversibles dentro de los intervalos fisiológicos de variables como el pH, la temperatura o la fuerza iónica, resultan especialmente útiles como componentes de formas de dosificación con aptitud para liberar fármacos en lugares específicos o en respuesta a variables fisiológicas o a la aplicación de estímulos externos (*Alvarez-Lorenzo y Concheiro*, 2002; *Yoo y col.*, 2004; *Kopecek*, 2007).

Los hidrogeles son sistemas tridimensionales en los que las cadenas poliméricas interaccionan entre sí por simple entrecruzamiento físico, mediante uniones químicas débiles (iónicas o puentes de hidrógeno) o a través de enlaces covalentes. Los grupos hidrofílicos los dotan de capacidad para incorporar grandes cantidades de agua. Si las interacciones entre las cadenas son débiles, una dilución extrema puede provocar la destrucción del gel, pero si están unidas por enlaces covalentes, hinchán y el tamaño de malla de la red se incrementa sin que se produzca la disolución del material (*Tanaka y col.*, 1985; *Tasdelen y col.*, 2004; *Tang y col.*, 2007). En sentido estricto sólo estos últimos sistemas deben ser considerados como hidrogeles (*Peppas y col.*, 2000). Su excelente biocompatibilidad y la versatilidad de sus propiedades mecánicas los hacen muy útiles en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos adecuados para la práctica totalidad de las vías de administración (*Hennink y Van Nostrum*, 2002). Los procedimientos de preparación son relativamente simples y sus propiedades se pueden ajustar a objetivos muy variados (*Risbud y col.*, 2000; *Huang y col.*, 2002; *Coviello y col.*, 2007).

1.3.1. Polímeros e hidrogeles sensibles a cambios de temperatura

Cualquier polímero que presente una temperatura crítica de disolución o de desolvatación (LCST) puede dar lugar a sistemas capaces de detectar cambios de temperatura en el entorno, respondiendo con modificaciones en sus propiedades. Algunos polímeros ven incrementada la hidrofilia cuando la temperatura se eleva, lo que hace que se expandan en el medio; otros ven reducida su afinidad por el agua al aumentar la temperatura y, como consecuencia de ello, experimentan un proceso de arrollamiento y de contracción llegando, incluso, a precipitar (*Jeong y col.*, 1997; *Eeckman y col.*, 2004; *Alexander y Shakesheff*, 2006).

La reticulación de cadenas poliméricas que presentan un balance adecuado entre grupos o segmentos hidrofóbicos e hidrofílicos puede dar lugar a hidrogeles capaces de formar puentes de hidrógeno con el agua e hidratarse a temperatura ambiente. Si la temperatura se eleva, los puentes de hidrógeno se debilitan, al tiempo que las interacciones hidrofóbicas se intensifican y la red polimérica se contrae. La temperatura crítica de transición entre el estado hinchado y el contraído disminuye a medida que aumenta la proporción de grupos hidrofóbicos y, por lo tanto, se puede modular modificando la estructura del hidrogel. La poli(N-isopropilacrilamida), PNIPA, es uno de los polímeros con sensibilidad a la temperatura que ha recibido más atención ya que experimenta una brusca desolvatación por encima de los 33°C (*Tanaka y col.*, 1985; *Kabra y Gehrke*, 1991; *Schild*, 1992). La presencia de sales o de agentes tensoactivos en el medio puede modificar la LCST, elevándola o reduciéndola en función de la naturaleza de la sal y de la hidrofobicidad y/o de la longitud de la cadena del agente tensoactivo (Figura 1.7). Sin embargo, los componentes de la saliva y de las secreciones gastrointestinales no la alteran significativamente (*Eeckman y col.*, 2001).

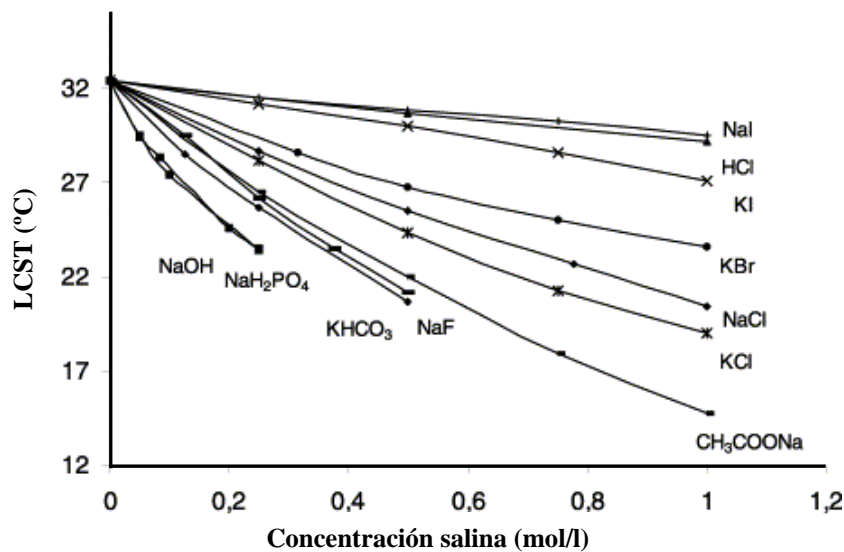


Figura 1.7 Efecto de la concentración de sales sobre la temperatura crítica de disolución (LCST) de PNIPA al 1.4% (tomado de *Eeckman y col.*, 2001).

Utilizando PNIPA se han desarrollado comprimidos capaces de controlar de manera eficaz la cesión de fármacos a la temperatura corporal. El uso de copolímeros de NIPA y la incorporación de ciertos aditivos a la formulación permite ajustar la velocidad de disolución para adecuarla a necesidades concretas (*Eeckman y col.*, 2003; 2004) (Figura 1.8).

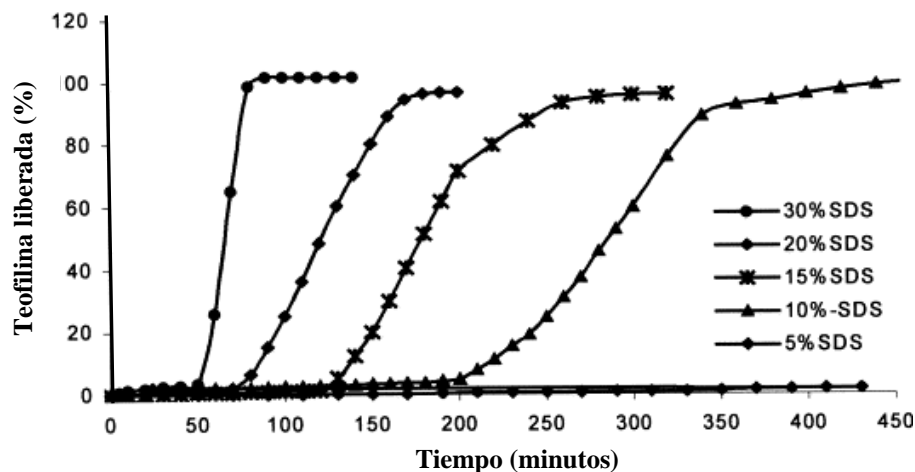


Figura 1.8 Perfiles de liberación de teofilina en agua a 37°C a partir de comprimidos de 9 mm de diámetro obtenidos por recubrimiento de un núcleo (5 mm, 60 mg) de lactosa (69%), Avicel PH 102 (20%), teofilina (10%) y estearato magnésico (1%). Las cubiertas (240 mg) de PNIPA y dodecilsulfato sódico (SDS) en distintas proporciones se aplicaron por compresión (tomado de *Eeckman y col.*, 2003).

Partiendo de PNIPA también se han preparado hidrogeles que responden a la temperatura experimentando cambios muy marcados en su grado de hinchamiento, tal como se muestra en la Figura 1.9.

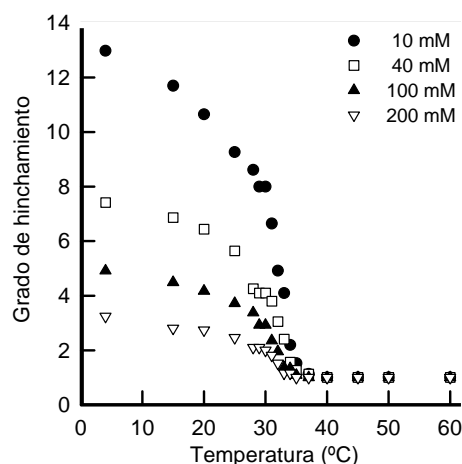


Figura 1.9 Influencia de la temperatura en el grado de hinchamiento de hidrogeles de N-isopropilacrilamida reticulados con diferentes proporciones de N,N'-metilenbisacrilamida (Alvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002).

Los hidrogeles termosensibles también pueden servir para desarrollar formulaciones de liberación pulsátil. Por debajo de la temperatura crítica, el hidrogel se encuentra en estado hinchado con lo que, si presenta un grado de reticulación adecuado, se facilitará la difusión a su través de moléculas de naturaleza muy diversa, incluyendo fármacos convencionales y peptídicos (Figura 1.10) (Hoffman, 1987; Yuk y Bae, 1999; Schmaljohann, 2006). En cambio, si se supera la LCST, el gel se contrae progresivamente desde la superficie hacia el interior y se forma una capa externa de baja porosidad que dificulta la cesión (Kikuchi y Okano, 2002). También se pueden sintetizar entramados poliméricos de manera que, al elevarse la temperatura, se formen poros a través de los que el fármaco y el agua difunden hacia el exterior (Gutowska y col., 1997). Estos sistemas ofrecen interesantes perspectivas para el desarrollo de sistemas de liberación de medicamentos útiles en el tratamiento de patologías que cursan con hipertermia local, como es el caso de ciertos procesos tumorales e inflamatorios (Okano y col., 1990; Kikuchi y Okano, 2002; Zhuang y col., 2003). El

empleo de materiales con capacidad de respuesta a la temperatura representa también un recurso potencialmente útil para activar o detener la cesión mediante la aplicación local de calor sobre el órgano afectado con ayuda de una fuente externa (*Meyer y col.*, 2001; *Alvarez-Lorenzo y Concheiro*, 2002; *Han y col.*, 2006).

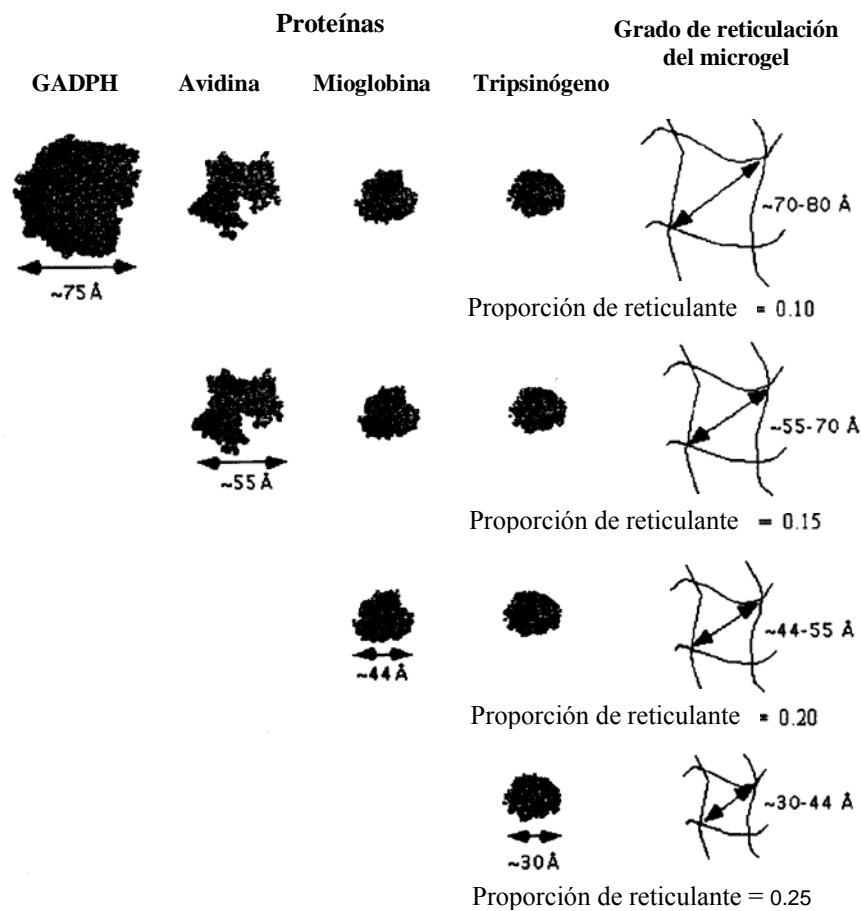


Figura 1.10 Relación entre el tamaño de malla de un hidrogel y la capacidad de diferentes moléculas para difundir a su través (*Eichenbaum y col.*, 1999).

1.3.2. Polímeros e hidrogeles sensibles a cambios de pH

Los polímeros que cuentan con grupos ionizables (por ejemplo, amina o ácido carboxílico) en su estructura y que, como consecuencia de ello, presentan una solubilidad dependiente del pH pueden servir de base para desarrollar sistemas de liberación de fármacos en zonas específicas (*Brannon y Peppas, 1991; Khare y Peppas, 1993; Patel y Amiji, 1996; Qiu y Park, 2001*). Los procesos de ionización provocan la expansión de las cadenas poliméricas y facilitan su hidratación de manera que, si forman parte de la estructura de un hidrogel, se produce un incremento de volumen que va acompañado de un aumento en la velocidad de difusión de los fármacos (*Tanaka, 1981; Sen y Yakar, 2001*) (*Figura 1.11*). El fenómeno tiene su origen en los gradientes de presión osmótica que se generan entre el interior y el exterior del gel como consecuencia de la aparición de cargas fijas en las cadenas y de la movilidad de los contraiones (*Gunasekaran y col., 2006; Zhao y col., 2006*).

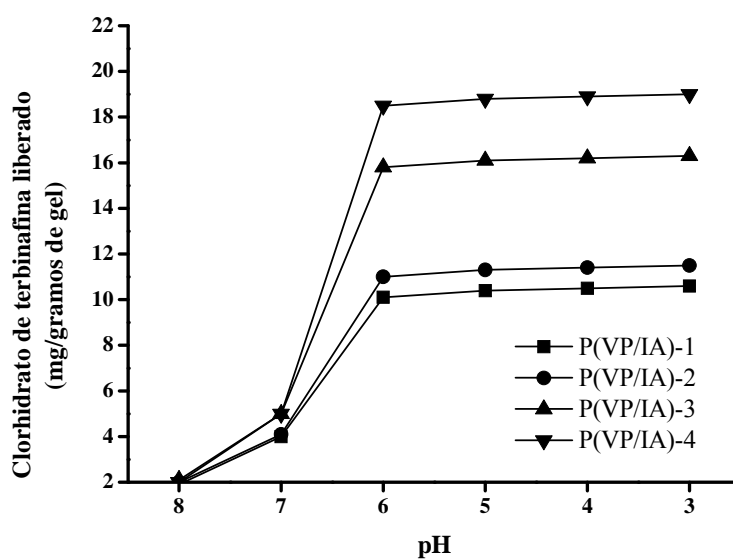


Figura 1.11 Dependencia de la cantidad de clorhidrato de terbinafina liberada a partir de geles de polivinilpirrolidona respecto de su contenido en ácido itacónico y del pH del medio. P(VP/IA)-1, P(VP/IA)-2, P(VP/IA)-3 y P(VP/IA)-4 indican contenidos en ácido itacónico del 2.6, 5.2, 8.7 y 12.2 mol%, respectivamente (Adaptado de *Sen y Yakar, 2001*).

La intensidad del hinchamiento varía con el grado de ionización del polímero. Puesto que los grupos ionizables se encuentran en el hidrogel muy próximos entre sí, el valor del pKa puede diferir sensiblemente del que presentan cuando están aislados (*Qiu y Park* 2001; *Yoo y col.*, 2004). La magnitud del cambio se puede modular polimerizando los comonómeros iónicos con otros neutros o de carácter hidrofóbico. De esta manera se consigue ajustar la intensidad de la respuesta a los cambios de pH (Figura 1.12; *Philippova y col.*, 1997).

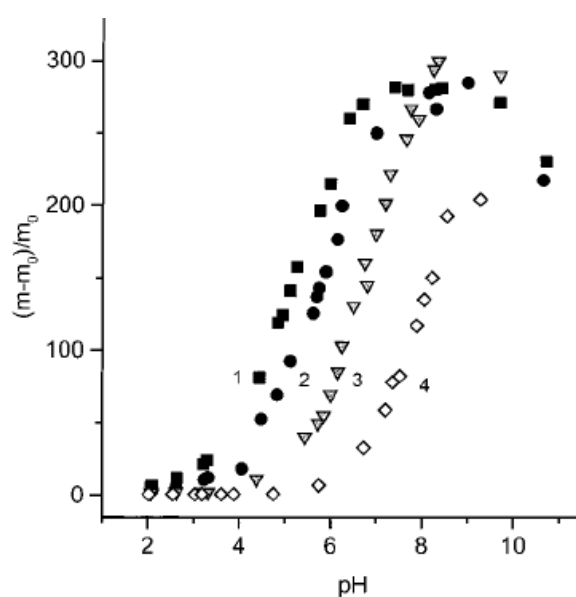


Figura 1.12 Efecto del pH sobre el grado de hinchamiento de hidrogeles sintetizados con ácido acrílico (1) 0%; (2) 2.5%; (3) 10%; (4) 20% y un monómero hidrofóbico (octilacrilato). m_0 y m representan la masa de gel en estado seco y una vez que se alcanzó el equilibrio de hinchamiento, respectivamente (*Philippova y col.*, 1997).

Los hidrogeles que contienen grupos amina en su estructura sirven para desarrollar formulaciones destinadas a ceder el fármaco a pH ácido. Estos hidrogeles pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento local de afecciones gástricas (*Bardonnnet y col.*, 2006). Por su parte, los hidrogeles que cuentan con grupos ácido carboxílico se mantienen contraídos a pH ácido y se expanden a pH neutro o alcalino, por lo que pueden liberar selectivamente fármacos en diferentes zonas del intestino (*Qiu y Park*, 2001). Estos materiales tienen un especial interés a la hora de diseñar

sistemas de liberación controlada de moléculas peptídicas (*Bajpai y Saggu, 2007; George y Abraham, 2007; Liu y col., 2007*) (Figura 1.13).

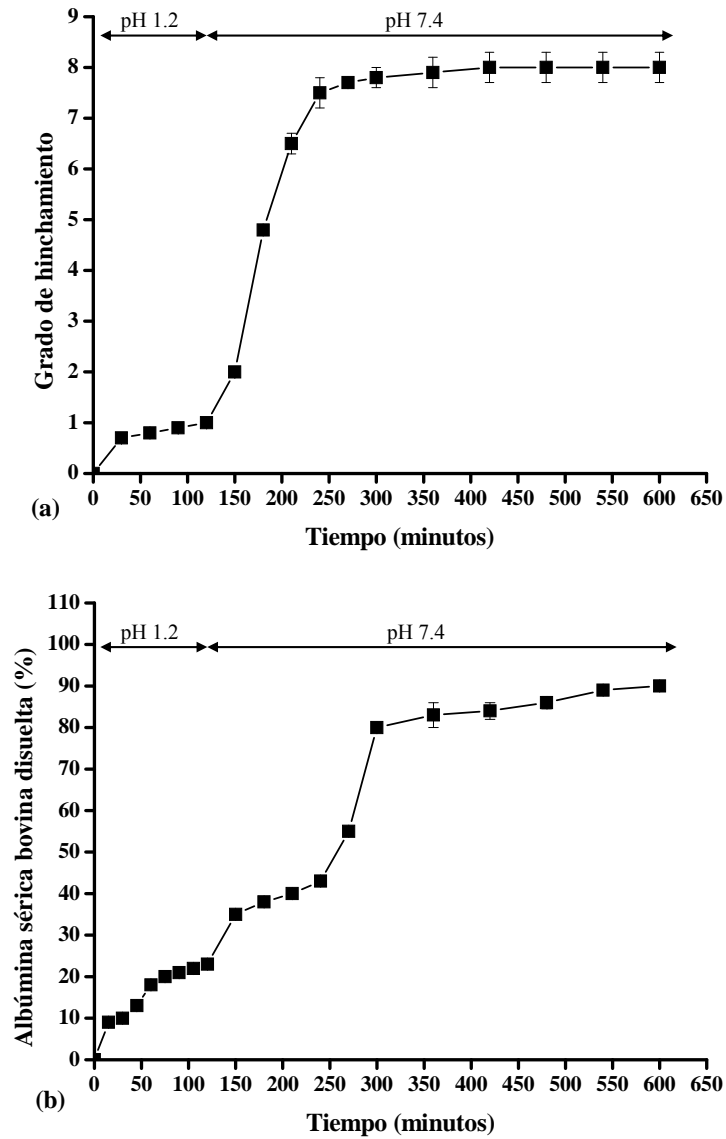


Figura 1.13 Perfiles de hinchamiento (a) y de cesión de albúmina sérica bovina (b), en medios de distinto pH, a partir de un hidrogel de alginato:goma guar 3:1 reticulado con glutaraldehído (0.5%) (Adaptado de *George y Abraham, 2007*).

1.4. PELETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Las formas de liberación modificada -prolongada, retardada o específica (*Ministerio de Sanidad y Consumo*, 2005)- responden al objetivo de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, ajustando la velocidad de liberación a sus propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas o, en caso necesario, activando el proceso en una zona específica del tracto gastrointestinal. La liberación en un lugar concreto del aparato digestivo también se puede producir por mecanismos inespecíficos si la forma de dosificación se retiene precisamente en ese lugar, por ejemplo por mucoadhesión (*Davis*, 2005; *Takeuchi y col.*, 2005). La activación se puede producir como respuesta a unas determinadas condiciones de pH o por efecto de un proceso de degradación catalizado por los enzimas propios de un área concreta (*Lecomte y col.*, 2005). Los comprimidos y las cápsulas entéricas se vienen utilizando desde hace décadas para proteger a los fármacos de la degradación en el medio gástrico y liberarlos en el intestino delgado. De unos años a esta parte, el colon ha adquirido un notable interés como zona diana para la liberación específica de fármacos en el tratamiento de dolencias crónicas como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el síndrome de colon irritable (*Känen y col.*, 2001; *Chourasia y Jain*, 2004; *Shivakumar y col.*, 2006). Las formas de liberación colónica tienen también un gran potencial en la administración de fármacos de naturaleza peptídica (*Krogars y col.*, 2000; *Zambito y Di Colo*, 2003).

Para obtener pelets de liberación modificada se puede acudir a las siguientes aproximaciones (*Betageri y col.*, 1995): *i*) incorporación del principio activo a una matriz insoluble, desde la que se cede por difusión una vez que penetra el agua en su interior; *ii*) incorporación del principio activo a una matriz soluble o erosionable; e *iii*) aplicación de una cubierta que controla la difusión del fármaco. Los sistemas basados en las aproximaciones *i*) e *iii*) resultan especialmente atractivos, puesto que permiten mantener constante el área disponible para la difusión y conseguir perfiles de cesión predecibles.

Los pelets de estructura matricial o recubiertos con polímeros de solubilidad dependiente de las variables del medio pueden servir para desarrollar una gran variedad de formas de liberación modificada (*Chatchawalsaisin y col.*, 2004). Por su simplicidad tecnológica, los pelets matriciales a base de polímeros hidrofílicos que se hidratan para dar lugar a la formación de geles físicos resultan, en principio, muy atractivos. Sin embargo, cuando el fármaco presenta una elevada hidrosolubilidad, es difícil conseguir un control efectivo de la cesión haciendo uso de los escasos excipientes disponibles que cuentan con capacidad gelificante y que, al mismo tiempo, comunican a las masas la plasticidad que requiere la extrusión-esferonización. La aplicación de cubiertas de uno o más polímeros es una opción más compleja, pero permite modular de una manera muy precisa la liberación de los fármacos, incorporando, en caso necesario, una parte de la dosis a la propia cubierta (*Nair y col.*, 2001; *Kojima y Nakagami*, 2002; *Lecomte y col.*, 2004). El mayor inconveniente de esta aproximación es la lentitud y el elevado coste que supone el proceso de recubrimiento. Además, el ajuste del espesor de la película suele resultar difícil lo que, unido al riesgo de que aparezcan grietas, puede dar lugar a problemas de reproducibilidad en los perfiles de cesión (*Bodmeier*, 1997). Cualquiera de las dos aproximaciones comentadas se puede adaptar, en principio, para conseguir una liberación prolongada o selectiva de fármacos.

1.4.1. Pelets matriciales

Dependiendo de la naturaleza del polímero y de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la liberación a partir de un sistema matricial se puede producir por difusión, por erosión o por un proceso combinado en el que intervengan ambos mecanismos (*Gandhi y col.*, 1999; *Chopra y col.*, 2007; *Conti y col.*, 2007; *Kumar y col.*, 2007). Para preparar pelets matriciales de liberación modificada, hay que utilizar excipientes que contrarresten las limitaciones derivadas de sus reducidas dimensiones, que son especialmente difíciles de salvar cuando el fármaco presenta una elevada hidrosolubilidad. Para ello se pueden utilizar algunos polímeros de solubilidad

dependiente del pH (*Bianchini y col.*, 1992). Por ejemplo, se han desarrollado pelets matriciales a base de celulosa microcristalina, ácido cítrico y un copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato (EudragitTM S) para liberar selectivamente ibuprofeno en el colon (*Krogars y col.*, 2000).

La elaboración, por extrusión-esferonización, de pelets matriciales incorporando proporciones elevadas de polímeros hidrofílicos representa una posible alternativa. Los polímeros que experimentan procesos de hinchamiento incrementan de manera muy marcada la consistencia y la adhesividad de las mezclas humectadas que contienen celulosa microcristalina como componente mayoritario (*O'Connor y Schwartz*, 1985; *Raines y col.*, 1990; *Boutell y col.*, 2002). Un polímero de estas características que se ha ensayado para dotar a los pelets de capacidad de respuesta al pH es el ácido poliacrílico reticulado en forma de microgeles (Carbopol[®], $pK_a \approx 5.5-6.0$, *BF Goodrich*, 1994). En presencia de iones, este polímero presenta una baja tendencia a hidratarse. Como consecuencia de ello, si se añaden electrolitos al líquido de humectación, se reduce sensiblemente la viscosidad y la adhesividad de las masas humectadas y se facilita el proceso de extrusión-esferonización. De esta manera, se ha conseguido preparar pelets con proporciones muy altas de Carbopol[®] (*Neau y col.*, 1996; *Eeckman y col.*, 2001; *Gómez-Carracedo y col.*, 2007 y 2008). La proporción de electrolito y de polímero en la mezcla tienen una considerable influencia sobre el tamaño de los pelets y el perfil de liberación del fármaco (*Gómez-Carracedo y col.*, 2001) (Figura 1.14).

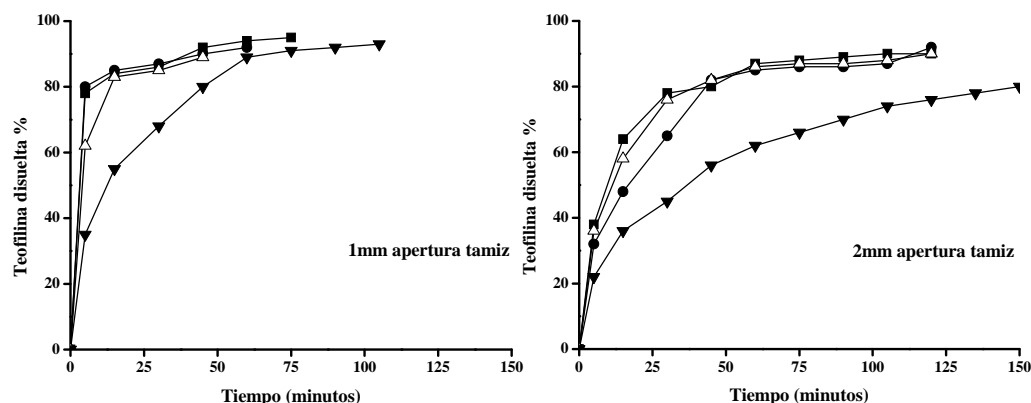


Figura 1.14 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets elaborados con diferentes proporciones de líquido de humectación y porcentajes de CaCl_2 : $1.4 \text{ ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y 0.29% (●); $1.6 \text{ ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y 0.29% (■); $1.4 \text{ ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y 0.38% (Δ); y $1.6 \text{ ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y 0.38% (▼) (Adaptado de Gómez-Carracedo y col., 2001).

También se han desarrollado pelets matriciales de paracetamol y de teofilina utilizando combinaciones de quitosano y carboximetilcelulosa, que ceden lentamente el fármaco en medio ácido (Chatchawalsaisin y col., 2004). El quitosano, una vez hidratado, interacciona con la carboximetilcelulosa a través de sus grupos amina libres, formando un gel que actúa como barrera frente a la difusión (figura 1.15). En medio neutro o alcalino, los pelets se disgregan y ceden rápidamente el fármaco (Goskonda y Upadrashta, 1993). Los perfiles de cesión dependen del peso molecular y del grado de deacetilación del quitosano (Tapia y col., 1993; Santos y col., 2002). La combinación de quitosano con un polisacárido aniónico, como el alginato sódico, conduce a la obtención de pelets con estructura menos porosa y una elevada capacidad para ralentizar la cesión de paracetamol. La velocidad de cesión depende de la relación quitosano:alginato sódico y se ajusta a cinéticas de orden uno para las formulaciones que contienen sólo alginato sódico, de orden cero si los pelets se elaboran sólo con quitosano, o de orden mixto cuando se utilizan mezclas de ambos polímeros (Chatchawalsaisin y col., 2004).

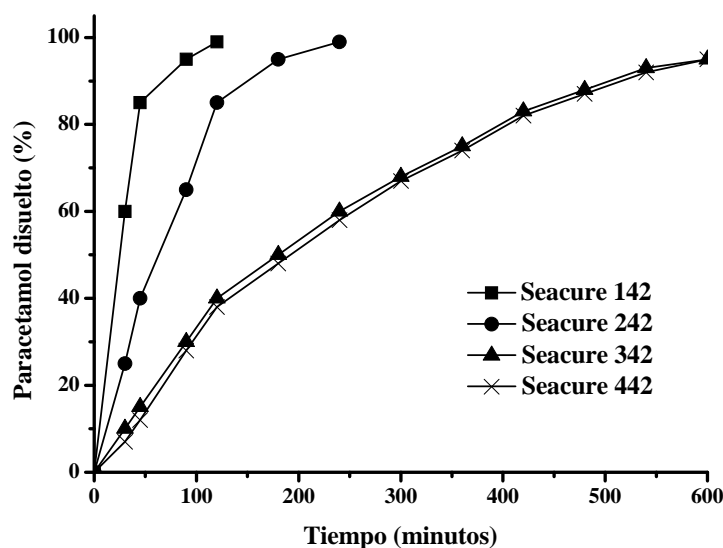


Figura 1.15 Perfiles de cesión de paracetamol (20%) en HCl 0.1 N a partir de pelets elaborados con quitosano (20%) (variedades Seacure®) y carboximetilcelulosa (60%) (adaptado de Goskonda y Upadrashta, 1993).

1.4.2. Pelets recubiertos

Para formar cubiertas que controlen la liberación se utilizan polímeros semisintéticos, como la goma laca o la etilcelulosa, y polímeros sintéticos como las resinas acrílicas. Las cubiertas de materiales con solubilidad dependiente del pH ofrecen interesantes prestaciones (Krogars y col., 2000). Entre ellos, los polímeros acrílicos con pKa relativamente alto (6-7) se utilizan como componentes de cubiertas que puedan actuar como barrera en un medio de pH inferior a su pKa, en el que los grupos ácido carboxílico del polímero no se ionizan. A pH alcalino, experimentan una intensa ionización, el polímero se hace más hidrofílico, la cubierta comienza a disolverse y el núcleo se expone al medio de disolución. Por ejemplo, se ha utilizado un copolímero de ácido metacrílico, metilacrilato y metilmetacrilato (Eudragit® FS 30D) para recubrir pelets cargados con ácido 5-aminosalicílico, destinados al tratamiento de la colitis ulcerosa crónica (Rudolph y col., 2001). Este copolímero, que es insoluble a pH ácido, presenta máxima solubilidad en las condiciones del colon (pH

≥ 7.5). Los pelets recubiertos pueden llegar inalterados a la región ileocecal y liberar el fármaco específicamente en esa zona (figura 1.16). Estos sistemas podrían utilizarse en la administración de péptidos y de otros fármacos que son inestables en medio gástrico, pero que actúan localmente o se absorben en el intestino (*Khare y Peppas, 1993; Qui y Park, 2001*). Un correcto balance entre la solubilidad del principio activo y los cambios en la permeabilidad de la cubierta asociados a la evolución del pH en el medio gastrointestinal, permite conseguir perfiles de cesión de orden cero (*Lecomte y col., 2005*). También se ha propuesto la incorporación de polímeros con solubilidad dependiente del pH a la matriz y a la cubierta de los pelets para controlar más eficazmente la liberación en función del pH del medio (*Krogars y col., 2000*).

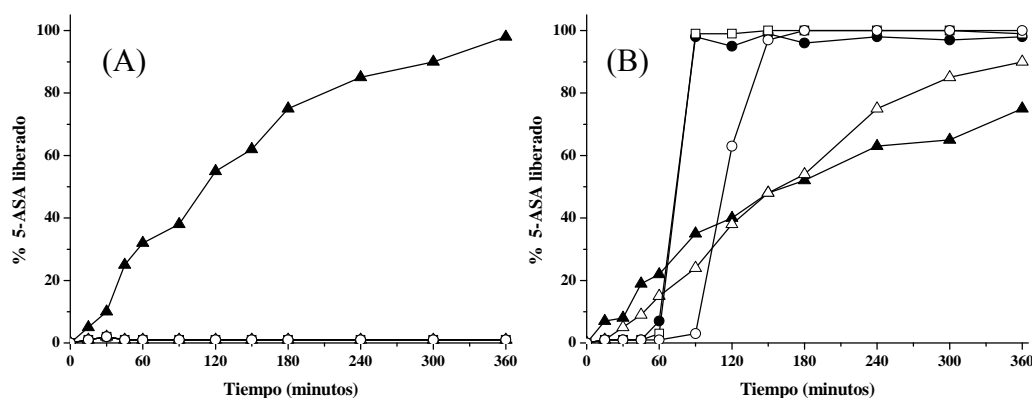


Figura 1.16 Perfiles de cesión de ácido 5-aminosalicílico a partir de formulaciones de pelets con diferentes cubiertas poliméricas en medio ácido (A) y tampón fosfato pH 7.2 (B). (●) Salofalk®; (□) Claversal®; (○) Asacolitin®; (▲) Pentasa®; (Δ) Eudragit® FS 30D (Adaptado de *Rudolph y col., 2001*).

Hasta el momento no se han desarrollado procedimientos de recubrimiento de pelets dirigidos a obtener películas sensibles a estímulos.

1.5. FOTOPOLIMERIZACIÓN

La formación de cubiertas a partir de dispersiones poliméricas plantea algunos problemas prácticos importantes. Como ya se ha indicado, la viscosidad es una variable crítica y es frecuente que las dispersiones de recubrimiento presenten una viscosidad relativamente elevada. Como consecuencia de ello, el proceso de formación y secado de las cubiertas suele ser lento y las boquillas de atomización se obturan con facilidad. Por otra parte, dado que se utilizan polímeros preformados y la gama de estos materiales que está disponible en el mercado es reducida, las posibilidades de modular las características de las cubiertas se ven limitadas. Estos inconvenientes se podrían evitar formando el polímero de la cubierta *in situ*, es decir, sobre la propia superficie de los pelets, a partir de diferentes combinaciones de monómeros elegidos en función de los objetivos planteados en cada momento. Para ello, una técnica de polimerización rápida como la fotopolimerización podría resultar muy adecuada (*Kaur y Srivastava, 2002*).

1.5.1. Materiales y mecanismos

La fotopolimerización utiliza la energía luminosa para iniciar y propagar la unión de monómeros o polímeros, con el objetivo de que se forme una estructura polimérica lineal o entrecruzada. En un sentido más amplio, el término hace referencia a cualquier proceso en el que intervenga la luz y que de lugar a un incremento en el peso molecular de una sustancia (*Kaur y Srivastava, 2002*). Para que la fotopolimerización se produzca se irradia una disolución de monómeros, en presencia de agentes fotoiniciadores, utilizando una fuente luminosa que emita a una longitud de onda coincidente con la de activación del agente iniciador. Por fotorreticulación de polímeros se entiende el proceso mediante el cual una radiación luminosa (ultravioleta, visible o láser) induce la unión de cadenas de polímeros, preformados o formados en el propio proceso a partir de los monómeros, para dar lugar a un entramado tridimensional (*Ranby, 1996*).

Los polímeros vinílicos como el polietileno, el polipropileno, el poliestireno, los poliacrilatos y el cloruro de polivinilo, que presentan en su estructura grupos $-(CH_2-CHR)_n-$, pueden experimentar procesos de reticulación por exposición a la radiación ultravioleta, visible o láser, por sí mismos o en presencia de un fotosensibilizador o un agente iniciador de la fotopolimerización. En cambio, los polímeros con estructura $-(CH_2-CR'R'')_n-$ en los que ni R' ni R'' representan átomos de hidrógeno, es decir, los polímeros vinilideno tales como poli-isobutileno, poli-2-metilestireno, polimetacrilatos y cloruro de poli(vinilideno), se degradan cuando se someten a irradiación. Además, los polímeros formados por monómeros dieno o por condensación lineal se fotorreticulan fácilmente, mientras que la celulosa y sus derivados se pueden degradar por efecto de las radiaciones (*Ranby y col.*, 1996).

El agente iniciador de la fotopolimerización tiene como función específica convertir la energía luminosa (ultravioleta o visible) en energía química, mediante la formación de especies capaces de inducir una reacción a través de radicales libres o catiónicos. El mecanismo por el que se forman los radicales iniciadores de reacción sirve de base para clasificar los fotoiniciadores en dos grupos: *i)* de tipo I, que al ser sometidos a irradiación dan lugar a los radicales por rotura de un enlace; y *ii)* de tipo II, que sufren una reacción bimolecular, en la que el fotoiniciador en estado excitado interacciona con una segunda molécula (coiniciador) para generar radicales libres. Los iniciadores que se activan por irradiación ultravioleta pueden ser, indistintamente, de tipo I o de tipo II; mientras que los iniciadores sensibles a la radiación visible suelen ser de tipo II (*Segurola y col.*, 1999). En general, los fotoiniciadores se incorporan a la formulación en una proporción baja (0.125-2% peso/peso). Entre las características de un fotoiniciador ideal destacan las siguientes: *i)* elevada capacidad de absorción de luz en la región de activación, para polimerizar el mayor número posible de residuos; *ii)* elevada sensibilidad a la radiación para que se inicie rápidamente el proceso de polimerización; *iii)* alto rendimiento en la formación de radicales libres; *iv)* solubilidad en medio acuoso y orgánico; *v)* ausencia de coloración por efecto de la irradiación; *vi)* biocompatibilidad y atoxicidad; *vii)* buena relación efectividad-coste; y *viii)* propiedades organolépticas adecuadas.

La fotopolimerización puede transcurrir en sistemas homogéneos si los componentes de la formulación son miscibles y el líquido resultante se polimeriza por irradiación, o en interfases cuando los fotoiniciadores se adsorben previamente sobre una superficie de interés (células, tejidos, superficies metálicas o poliméricas) y posteriormente entran en contacto con la mezcla fotopolimerizable al tiempo que se exponen a la luz. En general, el proceso de polimerización inducido por radicales libres transcurre en las siguientes etapas: iniciación, propagación, terminación y, eventualmente, inhibición.

En las reacciones de adición, se parte de monómeros que cuentan en su estructura con uno o más dobles enlaces. La polimerización se inicia después de la formación de radicales libres como consecuencia de la descomposición del iniciador químico (fotoiniciador y/o coiniador) por efecto de la energía radiante (Figura 1.17). La semivida de estos radicales libres debe ser suficientemente elevada para que puedan reaccionar con las moléculas vecinas a través de sus dobles enlaces y formar nuevos centros activos. La reiteración de este proceso conduce a la formación del polímero. Los radicales libres son eléctricamente neutros y poco selectivos a la hora de reaccionar a través de sus dobles enlaces con las moléculas presentes en el medio. En el proceso de polimerización pueden intervenir monómeros con un solo doble enlace, que dan lugar a la formación de cadenas primarias, o monómeros con dos o más dobles enlaces, que pueden interaccionar con varias cadenas primarias en formación actuando como agentes reticulantes. Si la reticulación se produce dentro de una misma cadena, se formarán moléculas cíclicas y si participan cadenas independientes, redes tridimensionales.

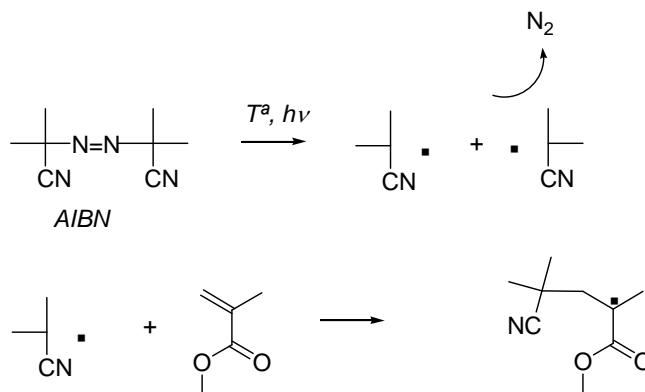


Figura 1.17 Formación de radicales libres por descomposición de azoisobutironitrilo (AIBN) e inicio de un proceso de polimerización del metilmetacrilato (*Sellergren y Hall, 2001*).

En general, la velocidad de descomposición del iniciador, que transcurre más lentamente que las reacciones en las que intervienen los radicales libres, constituye la etapa limitante de la polimerización:

$$V_i = 2K_d f [I] \quad \text{Eq. 1.1}$$

En esta expresión, K_d representa la constante de disociación del iniciador, f la eficacia de los radicales libres para propagarse, e $[I]$ la concentración de la molécula iniciadora. Dado que se forman dos radicales a partir de cada molécula iniciadora, es necesario introducir el factor 2.

La segunda etapa del proceso de polimerización es la propagación. La cadena polimérica en formación reacciona, a través de sus radicales libres, con los dobles enlaces de otros monómeros que se van incorporando a la cadena (Figura 1.18).

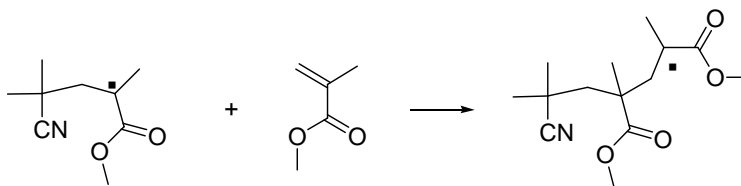


Figura 1.18 Incorporación de una unidad monomérica (M) a una cadena primaria de metilmetacrilato.

La velocidad de propagación viene dada por la ecuación:

$$V_p = K_p [M][M\bullet] \quad \text{Eq. 1.2}$$

en la que K_p es la constante de propagación, $[M]$ la concentración de monómeros y $[M\bullet]$ representa la concentración de cadenas reactivas en crecimiento. El estado de equilibrio se alcanza cuando la velocidad de producción de radicales libres se hace igual a la velocidad con que desaparecen del sistema (caracterizada por la constante de terminación, K_t), es decir cuando:

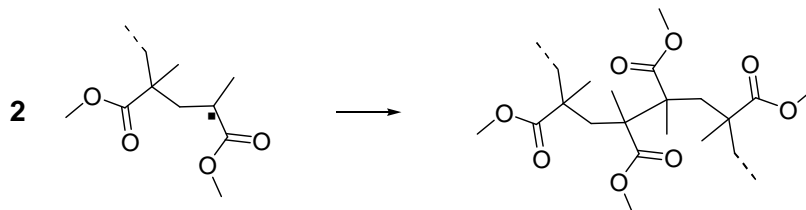
$$2K_i[M\bullet][M\bullet] = 2K_d f [I] \quad \text{Eq. 1.3}$$

En este momento, la velocidad de polimerización viene dada por:

$$V_p = K_p (f K_d [I] / K_t)^{1/2} [M] \quad \text{Eq. 1.4}$$

La polimerización finaliza cuando los radicales libres forman enlaces covalentes inactivos. Este proceso puede tener lugar por: *i*) interacción entre dos cadenas activas; *ii*) reacción entre una cadena activa y un radical iniciador; *iii*) transferencia del centro activo a una molécula que no interviene en la polimerización; o *iv*) interacción con inhibidores. En la práctica, el primer mecanismo es el más común y se puede producir por combinación o por desproporción (Figura 1.19).

- *Combinación*



- *Desproporcionación*

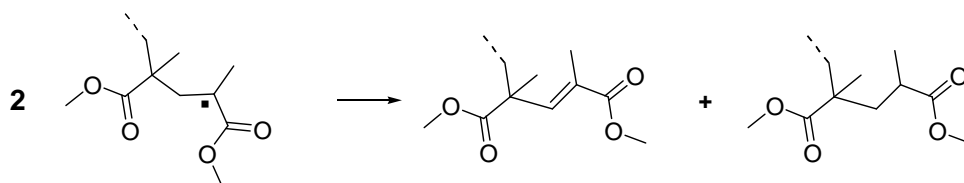
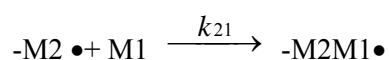
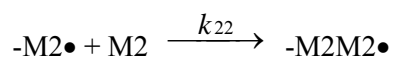
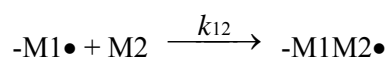
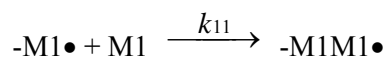


Figura 1.19 Mecanismos de terminación más frecuentes en procesos de polimerización por radicales libres (Sellergren y Hall, 2001).

La copolimerización es una modalidad de síntesis que sirve de base para la preparación de muchos sistemas poliméricos con potenciales aplicaciones farmacéuticas. La estructura del copolímero depende de la tendencia de cada monómero a reaccionar consigo mismo o con otras de distinta naturaleza, así como de su tendencia a formar bloques o a adoptar una disposición aleatoria. En el esquema siguiente:



k_{11} , k_{22} , k_{12} y k_{21} representan las constantes de velocidad de las reacciones de propagación (Sellegrgreen y Hall, 2001). Las relaciones $r_1 = k_{11}/k_{12}$ y $r_2 = k_{22}/k_{21}$ se denominan coeficientes de reactividad y aportan información acerca de la tendencia de los monómeros a disponerse como bloques o a hacerlo de manera alternativa. Para que el polímero sea estructuralmente uniforme y los monómeros se encuentren distribuidos aleatoriamente, se requiere que tanto r_1 como r_2 tomen valores próximos a la unidad, lo que raramente sucede en la práctica. Si r_1 y r_2 son mayores que 1, predomina la tendencia a formar bloques; mientras que si son inferiores a la unidad, los monómeros tienden a disponerse de manera alternativa.

Los procedimientos que conducen a la formación de las redes poliméricas suelen ser muy sencillos. La mezcla fotopolimerizable tiende a extenderse adoptando la forma del recipiente que la contiene o de la superficie sobre la que se extiende y esta forma se mantiene tras la polimerización. La porosidad se puede modificar incorporando a la dispersión de monómeros sales u otras sustancias que se eliminan por disolución una vez que finaliza la polimerización.

Las técnicas de reometría de cizalla oscilatoria resultan muy útiles para determinar el tiempo que se requiere para completar un proceso de fotopolimerización o de fotorreticulación. A medida que se van formando uniones, la viscosidad de la disolución de monómeros se va incrementando progresivamente hasta que alcanza un valor máximo, que es indicativo de que el proceso de formación del entramado polimérico se ha completado (figura 1.20). El tiempo de gelificación se estima como el tiempo necesario para que el módulo de almacenamiento o elástico (G') se iguale con el módulo de pérdida o viscoso (G'') (Mours y Winter, 2000). También se puede utilizar la espectrofotometría infrarroja para monitorizar la conversión, en el transcurso del proceso de fotopolimerización, de los dobles enlaces reactivos (acrílicos o metacrílicos) en enlaces covalentes (figura 1.21). Como índice del grado de conversión se suele utilizar el cociente entre el área del pico correspondiente a la vibración de los grupos $=CH_2$ a 1320 cm^{-1} a tiempo cero, y el área de este mismo pico al final del proceso (Oral y Peppas, 2004).

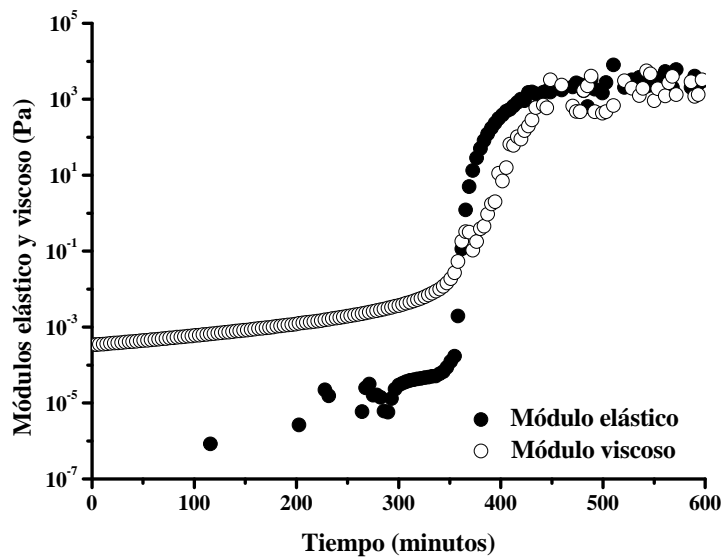


Figura 1.20 Resultados de un ensayo de reometría de cizalla oscilatoria aplicado a una muestra de una disolución de monómeros y agentes iniciadores.

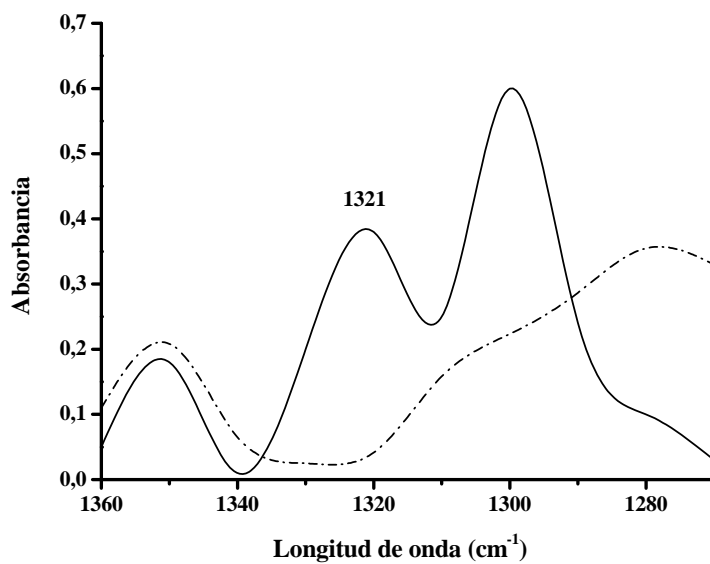


Figura 1.21 Espectro ATR-FTIR típico de una mezcla de monómeros (—) y de un polímero (-----) en la región de vibración $=CH_2$. Adaptado de *Oral y Peppas*, 2004.

1.5.2. Aplicaciones en Tecnología Farmacéutica

La fotopolimerización encuentra numerosas aplicaciones en una gran variedad de campos, entre ellos la electrónica, la óptica y la decoración (*Hansz y col.*, 2005), y permite formar cubiertas sobre materiales tan diversos como el metal, el vidrio, el papel o la madera (*Decker*, 1998), aunque sólo recientemente se ha empezado a utilizar en el ámbito de los biomateriales (*Ward y Peppas*, 2001; *Rydholm y col.*, 2005). Algunos agentes iniciadores de fotopolimerización son biocompatibles y se pueden utilizar en la síntesis de entramados poliméricos con potencial utilidad en el campo de los dispositivos biomédicos y de la liberación controlada (*Decker*, 2005; *Dadsetan y col.*, 2007). Las posibilidades de la fotopolimerización abarcan la fabricación de lentes de contacto, los materiales para restauración dental, la ingeniería de tejidos o la encapsulación celular (*Nguyen y West*, 2002). Para este tipo de aplicaciones, la fotopolimerización ofrece importantes ventajas, entre las que destacan las siguientes: *i*) se trata de un proceso rápido que se desarrolla en una sola etapa y resulta muy adecuado para la producción en continuo; *ii*) permite obtener matrices poliméricas con formas muy variadas, mediante el simple control espacial y temporal de la polimerización; *iii*) transcurre a temperatura ambiente; *iv*) no requiere el uso de disolventes orgánicos; *v*) el equipamiento es sencillo y barato; y *vi*) consume poca energía. No obstante, la fotopolimerización tiene también algunas limitaciones: *i*) sólo es eficaz cuando el espesor de las capas es reducido; *ii*) no es compatible con el uso de ciertos pigmentos; y *iii*) en presencia de oxígeno transcurre con lentitud, llegando en ocasiones a inhibirse (*Ranby y col.*, 1996).

En el campo de la tecnología farmacéutica, la radiación ultravioleta se utiliza de manera habitual con fines muy diversos, como el control de la contaminación microbiana o el blanqueo y el abrillantado de los comprimidos recubiertos con disoluciones poliméricas convencionales (*Kokubo y col.*, 1988). La fotopolimerización también se ha mostrado útil en la síntesis de hidrogeles para liberación controlada de principios activos de naturaleza diversa incluyendo hormonas, factores de crecimiento y material genético (*Ward y Peppas*, 2001; *Nguyen y West*, 2002). Sin embargo, sus

aplicaciones, en el recubrimiento de formas sólidas son todavía muy escasas y se limitan a unos pocos procedimientos en los que se utilizan polímeros preformados o mezclas de monómeros líquidos que no incorporan disolventes (*Bose y Bogner, 2007 a y b*). También se han desarrollado algunas técnicas de fotorreticulación de polímeros para recubrimiento de comprimidos (*Savage y Clevenger, 1996*) y para encapsulación de material biológico (*Hubbell y col., 2004*).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El objetivo general de la Tesis fue poner a punto nuevas aproximaciones útiles para la elaboración de pelets con capacidad de control de la liberación de fármacos hidrofílicos. El trabajo se planteó con las dos orientaciones siguientes:

- a) **Pelets matriciales.** Se evaluaron las posibilidades que ofrecen las mezclas de celulosa microfina con agentes viscosizantes y polímeros sensibles a cambios de temperatura, buscando combinaciones que proporcionen resultados óptimos en cuanto a procesabilidad desde el punto de vista de la extrusión-esferonización y funcionalidad en lo que se refiere a la modulación de la cesión. Dentro de este apartado, también se abordó el desarrollo de procedimientos de incorporación y reticulación *in situ* de éteres de celulosa con el fin de dotar a las matrices de una mayor capacidad de control de la liberación.
- b) **Pelets recubiertos.** Para conseguir cubiertas capaces de controlar la liberación en respuesta a estímulos específicos, se desarrolló un nuevo

procedimiento de fotopolimerización/reticulación de monómeros acrílicos diseñado para ser aplicado *in situ* y que conduce a la formación de un polímero/hidrogel sobre la superficie de los pelets. Esta aproximación supone un avance sobre los procedimientos tradicionales que utilizan materiales preformados ya que permite seleccionar, a la medida de las necesidades planteadas en cada situación concreta, los monómeros precursores más adecuados.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

Celulosa microfina Elcema[®] P100 (CMF, lote n° 078107084) de Degussa Ibérica S.A., España. Hidroxipropilcelulosa HPC-M (Lote n° DC-631; viscosidad 150-400 cPs) y HPC-L (Lote n° DE-501; viscosidad 8.5 cPs) (Nippon Soda Co. Ltd., Japón), hidroxipropilmetilcelulosa HPMC Methocel[®] E4M Premium (Dow Stade Chemical Co., Alemania; lote n° 87061702; viscosidad 3000-5600 cPs), Carbopol[®] 971P NF (Peso molecular 1.25×10^6 Da; Lote n° CC7NAAJ041; BFGoodrich, Inglaterra), Polivinilpirrolidona Kollidon 25[®] (lote n° 34-0822; peso molecular 28000-34000 Da), Kollidon[®] 30 (lote 08-0097; peso molecular 44000-54000 Da) y Kollidon[®] 90F (lote 26-2184; peso molecular $1-1.5 \cdot 10^6$ Da) de BASF, Alemania. N-isopropilacrilamida (NIPA, lote n° N90406) de Kohjin Co. Ltd., Japón. Etilenglicoldiglicidiléter (EGDE; lote n° 450666/1 51803132), tetrametiletilendiamina (TEMED), ácido acrílico (AA), lauril acrilato (LA), octadecil acrilato (OA), N,N'-metilenbisacrilamida (BIS), persulfato amónico (APS) y teofilina anhidra de Sigma-Aldrich Co., España. Irgacure[®] 2959 (2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-2-metilpropanona) de CIBA, España. Agua obtenida por osmosis inversa (MilliQ[®], Millipore, España, resistividad $> 18.2 \Omega$). Todos los restantes reactivos fueron de calidad analítica.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Caracterización de la polivinilpirrolidona

3.2.1.1. Viscosidad intrínseca y peso molecular medio

Para estimar la viscosidad intrínseca de las diferentes PVP, se midió la viscosidad cinemática de series de dispersiones diluidas, de concentraciones comprendidas entre 0.5 y 7.4 % (p/p), preparadas añadiendo la cantidad necesaria de polímero seco sobre agua bajo agitación magnética. Los sistemas se mantuvieron en agitación hasta la completa dispersión del polímero y, a continuación, se dejaron en reposo a 4 °C durante un mínimo de 24h antes de proceder a la realización de los análisis. Las determinaciones se realizaron por triplicado a 25 °C utilizando viscosímetros capilares Cannon-Fenske (Afora, refs. 5354/2B, 5354/3). Los datos se ajustaron a la ecuación de Huggins (*Ahmad y Ahmad, 1990*):

$$\frac{\eta_{sp}}{C} = [\eta] + K_H [\eta]^2 C \quad (\text{ec. 3.1})$$

en la que η_{sp} representa la viscosidad específica, C la concentración de PVP en % (p/p), K_H la constante de Huggins y $[\eta]$ la viscosidad intrínseca.

Para calcular el peso molecular medio se utilizó la ecuación de Mark-Houwink:

$$\overline{M}_v = K[\eta]^a \quad (\text{ec. 3.2})$$

asignando a K y a los valores de $8.04 \cdot 10^5$ y 1.82, respectivamente (*Bühler, 1996*).

3.2.1.2. Propiedades reológicas de dispersiones acuosas

-Ensayos de flujo

Se prepararon dispersiones de PVP de concentraciones comprendidas entre 7.4 y 28.6% (p/p) utilizando un agitador de hélice Janke&Kankel RW 20 DZ (Alemania) y se determinó la viscosidad cinemática a 25°C utilizando viscosímetros capilares

Cannon-Fenske (Afora, refs. 5354/2B, 5354/3, 5354/4, 5354/5, 5354/6, 5354/8, 5354/10). Además se registraron ciclos fuerza de cizalla-velocidad de cizalla en un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments, Inglaterra) equipado con un plato Peltier, un analizador de datos AR2500 y una geometría cónica de acero de 6 cm de diámetro con un ángulo de 2°. Los resultados obtenidos se ajustaron a la ecuación de *Ostwald* (1925):

$$\eta = m\dot{\gamma}^{n-1} \quad (\text{ec. 3.3})$$

en la que m y n representan los índices de consistencia y de fluidez de cada dispersión y $\dot{\gamma}$, la velocidad de cizalla.

- Ensayos de oscilación

Se determinaron los módulos elástico o de almacenamiento (G') o viscoso o de pérdida (G'') por reometría de cizalla oscilatoria (Rheolyst AR-1000N, TA Instruments, Inglaterra). Se estableció el intervalo de viscoelasticidad lineal a partir de los datos obtenidos realizando un barrido de fuerza de oscilación a una frecuencia de 1 rad/s a 25°C. Para llevar a cabo las medidas, se seleccionó una fuerza de 0.1Pa y frecuencias angulares comprendidas entre 0.05 y 50 rad/s.

3.2.2. Síntesis y caracterización de poli(N-isopropilacrilamida)

3.2.2.1. Síntesis

Se llevó a cabo por un procedimiento de polimerización redox adaptado a partir del procedimiento descrito por *Schild y Tirrell* (1990): 22.2 g de monómero NIPA se añadieron sobre 600 ml de tampón fosfato de pH 7.4 (600 ml de agua destilada, 0.6914 g de Na_2HPO_4 , 0.909 4g de NaH_2PO_4 , y 5.09 g de NaCl ; neutralizada con NaOH 1N hasta pH 7.4). El recipiente se cerró y se hizo borbotear nitrógeno para arrastrar el oxígeno disuelto. Como catalizador se incorporó TEMED (12 ml) y como iniciador de la reacción se usó persulfato amónico (2.3 g en 5 ml de agua). Transcurridas 15 horas a temperatura ambiente, la disolución se vertió gota a gota

sobre 600 ml metanol para precipitar el polímero. El precipitado se redisolvió en agua destilada (150 ml) y la PNIPA se purificó precipitándolo de nuevo en metanol (200 ml). Finalmente, el polímero obtenido se secó a vacío, se pulverizó (IKA M20, Janke & Kunkel, Alemania) y se tamizó a través de una malla de 0.5 mm.

3.2.2.2. *Determinación del peso molecular*

- *Viscosimetría*

Para determinar la viscosidad intrínseca y el peso molecular medio de PNIPA, se midió la viscosidad cinemática a 25°C de series de disoluciones acuosas de concentración comprendida entre 0.4 y 1 % (p/p). Las determinaciones se realizaron por triplicado utilizando viscosímetros capilares Cannon-Fenske (Afora 534/2B, 534/9). Los datos se ajustaron a la ecuación 3.1 para estimar la viscosidad intrínseca y se calculó el peso molecular medio, utilizando la ecuación 3.2, con valores de K y a $2.26 \cdot 10^{-4}$ y 0.97, respectivamente (*Chiantore y col., 1979*).

- *Cromatografía de exclusión molecular*

Se utilizó un equipo de SEC constituido por un módulo de degasificación en línea y una bomba Waters 515 (Waters Slovakia, Eslovaquia), un inyector Rheodyne 7725i con un loop de 100 μ L (Rheodyne LLC, CA), columnas SDV Linear XL 8x300 mm (Polymer Standards Service, Alemania) con relleno de partículas de 5 μ m, y un detector de refractometría diferencial Waters 2410. Se prepararon disoluciones de PNIPA de concentración 1 mg/ml en una disolución 0.05M de bromuro de litio en dimetilformamida. Este medio también se utilizó como eluyente, a una velocidad de flujo de 0.8 ml/min a 60°C. La adquisición de datos y su procesamiento se llevó a cabo con ayuda del programa WinGPC®7.20 (Polymer Standards Service, Alemania). Para calibrar el equipo en modo universal se utilizaron patrones de poliestireno (Polymer Standards Service, Alemania) de pesos moleculares comprendidos entre 342 g/mol y $2.18 \cdot 10^6$ g/mol, y los siguientes valores para los parámetros de la ecuación de Mark-

Houwink $a_{PS} = 0.599$, $K_{PS} = 0.0273$ ml/g, y $a_{PNIPA} = 0.79$, $K_{PNIPA} = 0.00166$ ml/g (Smithenry y col., 2001; Convertine y col., 2004).

3.2.2.3. Determinación de la temperatura de enturbiamiento (LCST)

Se determinó la temperatura de enturbiamiento, también llamada temperatura crítica de solubilidad (LCST), de dispersiones de PNIPA al 1% en agua registrando los cambios que experimenta su transmitancia a 800 nm (Agilent 8453, Alemania) cuando se somete a una rampa de temperatura. Se utilizó como blanco la propia dispersión a 20°C. Para llevar a cabo el ensayo, se utilizó una cubeta de flujo de cuarzo conectada a un baño termostatzado. Las medidas se efectuaron a intervalos de 1°C salvo en las proximidades de la LCST, en las que se registraron a intervalos de 0.1°C.

3.2.3. Preparación y caracterización de mezclas de PVP-PNIPA y carbopol-PNIPA

3.2.3.1. Preparación de dispersiones de mezclas de polímeros

Se prepararon dispersiones de mezclas binarias de los polímeros de composición adaptada al diseño simplex recogido en la Tabla 3.1. La PNIPA se incorporó una vez que el otro componente se había dispersado completamente en el medio. Las dispersiones se mantuvieron en agitación durante 6 horas y en reposo otras 24 horas antes de su caracterización. También se prepararon dispersiones en agua de cada polímero por separado. En todos los casos, la concentración total de polímero fue del 1%.

Tabla 3.1 Composición de las dispersiones acuosas de PNIPA/PVP y PNIPA/carbopol preparadas de acuerdo con un diseño simplex.

Mezcla #	PNIPA%	Polímero a ensayar%	PNIPA/Polímero a ensayar
1	1.00	0.00	6:0
2	0.00	1.00	0:6
3	0.50	0.50	3:3
4	0.17	0.83	1:5
5	0.33	0.67	2:4
6	0.67	0.33	4:2
7	0.83	0.17	5:1

3.2.3.2. Caracterización reológica de las dispersiones

Se utilizó un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments, Inglaterra) equipado con un plato Peltier, un analizador de datos AR2500 y una geometría cónica de acero de 6 cm de diámetro con un ángulo de 2°. Los valores de G' y de G'' se registraron, por duplicado, a una frecuencia angular de 0.1 rad/s utilizando una rampa de temperatura entre 15 a 60°C a 3°C/min. Para evitar la evaporación de agua, se cubrió el borde externo del cono con parafina líquida. También se registraron los valores de G' y G'' a 25 y a 37°C en el intervalo de frecuencias angulares 0.05-50 rad/s, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1Pa. Previamente a la realización de los ensayos se verificó que las condiciones del análisis correspondían al intervalo de respuesta viscoelástica lineal de las dispersiones estudiadas.

3.2.3.3. Espectrofotometría FT-IR

Se registraron, previa compresión con bromuro potásico, los espectros de FTIR (Mattson ATR Spectra-Tech, Alemania) en el intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} de films obtenidos por desecación de las dispersiones, manteniéndolas a 40°C, hasta peso constante.

3.2.3.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Temperatura de transición vítrea

Se utilizaron films obtenidos por el procedimiento indicado en el apartado anterior para determinar la temperatura de transición vítrea en equipo de calorimetría diferencial de barrido estándar DSC y de temperatura modulada MTDSC (DSC Q-100, TA Instruments, New Castle DE, USA) dotado de un accesorio de refrigeración. El calorímetro se calibró en cuanto a constante de celda y temperatura usando indio (punto de fusión 156.61°C, entalpía de fusión 28.71 J/g) y en cuanto a capacidad calorífica con patrones de zafiro. Los experimentos de DSC se llevaron a cabo, en atmósfera de nitrógeno (50 ml/min), utilizando cápsulas de aluminio sin sellar y sometiendo las muestras (5-10 mg) a barridos de temperatura desde 30°C a 200°C, seguidos de enfriamiento hasta a 0°C. Finalmente, se elevó de nuevo la temperatura hasta 200°C, a una velocidad de 20°C/min. Los experimentos de MTDSC se llevaron a

cabo en las siguientes condiciones: estabilización a 30.0°C, calefacción a 5°C/min hasta 200°C, y amplitud de modulación $\pm 0.5^\circ\text{C}$ cada 30 segundos. Aplicando el algoritmo de transformada de Fourier (Universal analysis 2000, v.3.3B, TA Instruments), se desdobló la señal de flujo total de calor en sus dos componentes: capacidad calorífica (flujo de calor reversible) y componente cinético (flujo de calor irreversible). La T_g se estimó como la temperatura del punto medio del intervalo de la transición vítrea.

Para estimar la T_g de mezclas de polímeros se acudió a las siguientes aproximaciones (Schneider, 1999):

- Ecuación de Gordon-Taylor:

$$T_{g\text{mix}} = \frac{w_1 T_{g1} + K w_2 T_{g2}}{w_1 + K w_2} \quad (\text{ec. 3.4})$$

donde w es la fracción en peso de cada polímero y K (originalmente una función del volumen específico y el coeficiente de expansión cúbico) es un parámetro que informa acerca de las desviaciones positivas o negativas de los valores predichos por la regla de aditividad para la temperatura de transición vítrea de la mezcla (Maldonado-Santoyo y col., 2004).

- Ecuación de Gordon-Taylor modificada:

$$T_{g\text{mix}} = w_1 T_{g1} + w_2 T_{g2} + b(T_{g2} - T_{g1}) w_1 w_2 \quad (\text{ec. 3.5})$$

donde b es un parámetro del ajuste (Schneider, 1999).

3.2.4. Preparación y caracterización de pelets de celulosa microfina y PVP

3.2.4.1. Preparación de las masas humectadas

Se prepararon masas con la composición que se indica en la Tabla 3.2. El proceso se desarrolló en las siguientes etapas:

i) Mezclado de la celulosa microfina con PVP en un equipo Turbula® T2C, (Willy A. Bachofen, Suiza) a 30 rpm durante 10 minutos.

ii) Humectación de la mezcla con agua en malaxadora Kenwood (KM 440 chef, Inglaterra) a 43 rpm durante 10 minutos.

Tabla 3.2 Composición de las mezclas celulosa microfina-PVP-agua empleadas en el estudio.

Variedad de PVP	% PVP	% Elcema P100	Cantidad de agua (mL/g)
PVP 25	25	75	1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7 ó 1.8
PVP 25	30	70	1.2, 1.3, 1.4, 1.5 ó 1.6
PVP 30	25	75	1.3, 1.4, 1.5, 1.6 ó 1.7
PVP 30	30	70	1.1, 1.2, 1.3, 1.4 ó 1.5
PVP 90 F	25	75	0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 ó 0.7
PVP 90 F	30	70	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 ó 0.8

3.2.4.2. Caracterización de las masas humectadas

- Caracterización reológica

Se llevaron a cabo ensayos de torsión en un aparato Caleva Mixer Torque (Caleva, Inglaterra) por triplicado, utilizando 35 gramos de masa. A partir de los datos obtenidos, se construyeron las curvas de consistencia y se estimó la torsión media y el intervalo de torsión (Landín y col., 1995).

- *Contenido en agua libre*

Se ensayaron en un calorímetro diferencial de barrido DSC Q-100 (TA Instruments, USA) muestras de masas humectadas de, aproximadamente, 10 mg en cápsulas de aluminio selladas. Las muestras se sometieron a barrido de temperatura desde 30°C hasta 30°C y desde 30°C hasta 50°C, a una velocidad de 5°C/min, para determinar las cantidades de agua libre y de agua interfacial débilmente unida. Los experimentos se llevaron a cabo, por triplicado, utilizando nitrógeno como gas de purga (50 mL/min). La entalpía de los picos de fusión y de cristalización obtenidos para cada muestra se refirió al contenido en agua presente en la muestra. La proporción de agua libre se estimó por comparación con el valor de entalpía de fusión del hielo formado utilizando agua pura (Aoki y col., 1995).

3.2.4.3. *Preparación de los pelets*

Se siguió un proceso de extrusión-esferonización que consta de las siguientes etapas:

i) Preparación de la mezcla de CMF-PVP-agua aplicando el procedimiento que se indica en el apartado 3.2.4.1.

ii) Extrusión de la mezcla en un equipo Caleva Model 10 (Caleva, Inglaterra), funcionando a 60 rpm y equipado con malla de 1 mm de luz.

iii) Esferonización de la masa extruída en un aparato Caleva Model 120 (Caleva, Inglaterra), equipado con un plato de fricción circular de 12 cm de diámetro y hendiduras de 1 mm de profundidad, girando a 1600 rpm durante 10 minutos con una carga de 100 gramos.

iv) Dsecación de los pelets en estufa de recirculación de aire a 40°C durante 24 horas.

3.2.4.4. Caracterización de los pelets

- Forma y tamaño

Se utilizó un estereomicroscopio óptico Olympus SZ60 (Olympus, Japón), conectado a una cámara de vídeo TK-S350 (JVC, Japón). Para la digitalización y el procesamiento de las imágenes se empleó el programa PC Imagen VGA 24 versión 2.1 (Foster Findlay Ass, Inglaterra). El diámetro medio de Feret se obtuvo promediando medidas efectuadas desde 4 ángulos diferentes (0, 45, 90 y 135 grados) de un mínimo de 600 partículas de cada lote. Los datos se ajustaron a una distribución normal.

Para caracterizar la forma de los pelets, se calculó la circularidad aplicando la expresión (Exener y Link, 1977):

$$\text{Circularidad} = 4\pi A/p^2 \quad (\text{ec. 3.6})$$

en la que A y p representan el área y el perímetro proyectados, respectivamente. Antes de la realización de los análisis, los pelets se tamizaron a través de una malla de 2 mm para descartar posibles aglomerados y se separaron en porciones representativas utilizando un microrriffler (Quantachrome, Syosset NY, USA).

- Estructura superficial e interna

Se observó la superficie externa y la superficie interna, tras efectuar un corte transversal, de los pelets mediante microscopía electrónica de barrido SEM (LEO-435VP, Leo Electron Microscopy, Cambrige, Inglaterra). Las muestras se montaron sobre soportes de aluminio y se recubrieron con una mezcla oro/paladio.

- Densidad real

Se determinó, por duplicado, usando un picnómetro de helio (Quantachrome MPY-2, USA).

- Porosidad intraparticular

Se evaluó por porosimetría de intrusión de mercurio en un equipo Micromeritics Pore Sizer 9305 (Micromeritics, USA), por triplicado, utilizando un

portamuestras para polvos de 3.8934 cm³ de capacidad, en el que la muestra ocupó un 30% del volumen disponible. Las medidas se llevaron a cabo en el intervalo de presiones 0.6-25000 psi. A partir de los valores de intrusión se obtuvieron las distribuciones de tamaños de poro y se estimó el volumen microporoso como el volumen de los poros de tamaño superior a 0.1 µm (*Micromeritics*, 1984).

- *Compresibilidad*

Las determinaciones se llevaron a cabo, por triplicado, en un equipo Hosokawa Powder Tester PT-E (Japón) utilizando un recipiente de 10 mL de capacidad y funcionando durante 20 minutos a una velocidad de 50 golpes/minuto. A partir de los valores inicial (d_i) y final (d_f) de la densidad aparente de la masa de pelets, se calculó la compresibilidad (*Thomson*, 1984) utilizando la siguiente expresión:

$$C(\%) = (d_f - d_i) \cdot 100 / d_f \quad (\text{ec. 3.7})$$

- *Friabilidad*

Se evaluó introduciendo 20 g de pelets (de tamaño superior a 250 µm) con 30 g de perlas de vidrio de 4 mm de diámetro en un friabilómetro Pharma test PTF E (Hamburgo, Alemania) y haciéndolo girar a 20 rpm. Transcurridos 30 minutos, los pelets se tamizaron a través de una malla de 250 µm, se pesaron nuevamente y se calculó el porcentaje de pérdida de peso refiriéndolo al valor inicial.

- *Estructura cristalina y estado de hidratación de la teofilina*

Se registraron difractogramas de rayos X en un equipo Philips PW 1710 (Holanda) en el intervalo comprendido entre 2 y 50 °2θ a 0.6 °2θ/min, utilizando la radiación Kα del cobre. Para identificar el polimorfo II de la teofilina anhidra se utilizaron los picos a 7, 12 y 25 °2θ/min, y para poner de manifiesto la formación de teofilina monohidrato los picos situados a 9, 11 y 27 °2θ/min (*Suzuki y col.*, 1989; *Otsuka y col.*, 1990).

-Velocidad de cesión de teofilina

Se caracterizaron, por sextuplicado, los perfiles de disolución de teofilina a partir de las diferentes formulaciones de pelets, en el aparato II de la USP (equipo Turu Grau, Barcelona). Como medio de disolución se utilizaron 900 mL de agua destilada a 37° y la velocidad de agitación fue 50 rpm. La concentración de principio activo en las muestras procedentes de los ensayos, se determinó por espectrofotometría directa (Agilent 8453, Alemania) a 272 nm. En la figura 3.1 y en la tabla 3.3 muestran los resultados obtenidos en la validación del método analítico.

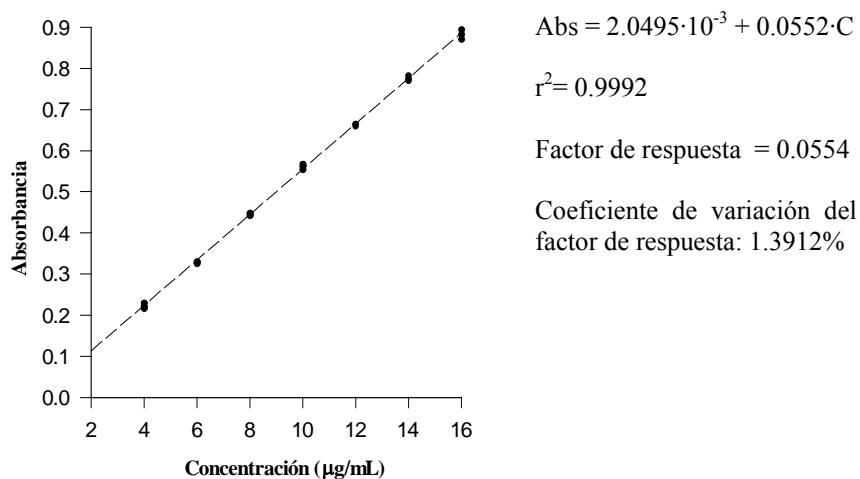


Figura 3.1 Recta de calibrado del método espectrofotométrico utilizado en la determinación de concentración de teofilina en muestras procedentes de los ensayos de disolución.

Tabla 3.3 Coeficiente de variación de medias repetidas (C.V., tres replicados) y porcentaje de recuperación (%R) del método espectrofotométrico de valoración de teofilina.

C (µg/mL)	C.V. (%)	%R
3.99	2.9083	99.8422
5.91	0.7687	98.5277
8.03	0.7811	100.4027
10.13	1.2332	101.2705
11.98	0.4037	99.7988
14.02	0.796	100.1272
15.94	1.3381	99.6357

Los perfiles de disolución del principio activo se ajustaron a cinéticas de orden uno y de raíz cuadrada de Higuchi (Husson y col., 1992; Zimm y col., 1996). El grado de ajuste de los datos experimentales se caracterizó por el coeficiente de correlación y el valor de F del ANOVA de la regresión.

-Análisis estadístico

Para identificar las variables bajo estudio que afectan significativamente a las características de las masas humectadas y a las propiedades de los pelets y cuantificar sus efectos, se utilizó un programa de regresión lineal múltiple secuencial (Statgraphics versión 7.0 de 1993, Manugistics, Inc. USA).

3.2.5. Preparación y caracterización de pelets de CMF, PVP y/o PNIPA

3.2.5.1. Preparación de las masas humectadas

Se prepararon las mezclas de excipientes que se indican en la tabla 3.4 y se incorporó teofilina de manera que la relación fármaco:excipiente fue, en todos los casos, 20:80 peso/peso. El proceso se desarrolló en las siguientes etapas:

i) Mezclado de los excipientes con el fármaco en un aparato Turbula[®] T2C (Willy A. Bachofen, Suiza) a 30 rpm durante 10 minutos.

ii) Humectación de la mezcla con agua en una malaxadora Kenwood (KM 440 chef, Inglaterra) a 43 rpm durante 10 minutos.

3.2.5.2. Caracterización de las masas humectadas

Se llevaron a cabo ensayos de torsión por triplicado en un aparato Caleva Mixer Torque (Caleva, Inglaterra), utilizando 35 gramos de masa. A partir de los datos obtenidos, se construyeron las curvas de consistencia y se estimó la torsión media y el intervalo de torsión (Landín y col., 1995).

3.2.5.3. Preparación de los pelets

Se siguió un proceso de extrusión-esferonización que consta de las siguientes etapas:

i) Extrusión de la mezcla en un equipo Caleva Model 10 (Caleva, Inglaterra), equipado con malla de 1 mm de luz y aplicando una velocidad de 60 rpm. Las masas con elevado contenido en PNIPA (identificadas por códigos que incluyen la letra G) presentaron una consistencia excesivamente elevada para ser extruidas. En consecuencia, se sometieron a granulación manual haciéndolas pasar a través de un tamiz de 1.4 mm de abertura de malla.

Tabla 3.4 Composición de las mezclas de CMF utilizadas para preparar pelets por extrusión-esferonización (código E) o por granulación manual-esferonización (código G).

Código	CMF (%)	PVP (%)	PNIPA (%)	Vol H ₂ O (mL/g)
EN2A	68	-	12	0.8
EP20N0	60	20	-	0.7
EP24N0	56	24	0	0.6
EP0N24	56	0	24	0.6
EP22N4	52	22.5	4.1	0.5
EP22N8	50.4	21.7	7.8	0.6
EP20N12	47.8	20.5	11.7	0.6
EP19N16	45.1	19.3	15.6	0.6
GP20N20	40	20	20	0.6
GP0N40	40	0	40	0.6

ii) Esferonización de la masa extruida o, en su caso, granulada en un aparato Caleva Model 120 (Caleva, Inglaterra) equipado con un plato de fricción circular de 12 cm de diámetro y hendiduras de 1 mm de profundidad, a 1600 rpm durante 10 minutos con una carga de 100 gramos.

iii) Desecación de los pelets en estufa con recirculación de aire a 40°C durante 24 horas.

3.2.5.4. Caracterización de los pelets

Se caracterizó la forma, el tamaño, la porosidad intraparticular y la compresibilidad de los pelets y se evaluó la velocidad de cesión de teofilina siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 3.2.4.4.

3.2.6. Preparación y caracterización de comprimidos de pelets de CMF, PVP y/o PNIPA

3.2.6.1. Preparación

Se elaboraron, por compresión directa, comprimidos de 250 mg de pelets en una máquina excéntrica Bonals (Barcelona) equipada con un sistema de registro de fuerza y desplazamiento (Sensing S.L., Madrid) usando punzones planos de 9 mm. La fuerza de compresión fue de 25000 ± 2000 N.

3.2.6.2. Caracterización

- Resistencia a la fractura

Para su determinación se utilizó un aparato Erweka TB 2A (Alemania). Los resultados obtenidos sirvieron de base para calcular la resistencia a la fractura corregida, utilizando la ecuación (*Fell y Newton, 1968*):

$$TS = \frac{2 \cdot CS}{\pi \cdot D \cdot E} \quad (\text{ec. 3.8})$$

en la que CS es la resistencia a la fractura, y D y E representan, respectivamente, el diámetro y el espesor del comprimido medidos utilizando un micrómetro digital Mitutoyo (Japón).

- *Velocidad de cesión de teofilina*

Se caracterizaron, por sextuplicado, los perfiles de disolución de teofilina a partir de los comprimidos, en el aparato II de la USP (equipo Turu Grau, Barcelona). Como medio de disolución se utilizaron 900 mL de agua destilada a 37° y la velocidad de agitación fue 50 rpm. La concentración de principio activo en las muestras procedentes de los ensayos se determinó por espectrofotometría directa (Agilent 8453, Alemania) a 272 nm (Apartado 3.2.4.4. Página 68). Para el análisis de los perfiles de cesión se utilizó la ecuación (*Korsmeyer y col.* 1993):

$$M_t / M_\infty = K \cdot t^n \quad (\text{ec. 3.9})$$

en la que M_t y M_∞ representan las cantidades de principio activo cedidas a tiempo t y una vez que se completa el proceso, respectivamente, utilizando el programa SigmaPlot 2.0 (Jandel Scientific Software, USA) y se estimaron los valores de velocidad (K) y el mecanismo responsable del proceso de cesión (n).

3.2.7. Preparación y caracterización de pelets de CMF y HPC o HPMC reticulados internamente

3.2.7.1. Caracterización reológica del proceso de reticulación de éteres de celulosa con etilenglicoldiglicileter

Se prepararon dispersiones de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E4M) en medio de NaOH 0.05 con 10% de etilenglicoldiglicileter (EGDE) y se registró la evolución en el tiempo de los valores de G' y G'' a una frecuencia angular de 0.1 rad/s aplicando una fuerza de cizalla de 0.1Pa a 40°C en un reómetro Rheolyst TA AR1000N (TA Instruments, Inglaterra) con una geometría tipo cono de 6 cm, 2°. Previamente a la realización de los ensayos se verificó que las condiciones del análisis correspondían al intervalo de respuesta viscoelástica lineal de las dispersiones estudiadas.

3.2.7.2. Preparación de las masas humectadas

Se prepararon las mezclas de excipientes que se indican en la tabla 3.56 y se incorporó teofilina de manera que la relación fármaco:excipiente fue, en todos los casos, 20:80 peso/peso.

El proceso se desarrolló en las siguientes etapas:

i) Se mezclaron los componentes en las proporciones adecuadas durante 10 minutos a 30 rpm en un aparato Turbula[®] T2C (Willy A. Bachofen, Suiza).

ii) Las mezclas se humectaron adicionando la cantidad requerida de líquido de humectación en una malaxadora planetaria Kendwood chef classic (Kenwood, Inglaterra) durante 10 minutos. Los volúmenes de disolución acuosa de NaOH 0.05 M ó 0.01M y de alcohol isopropílico se indican en la tabla 3.5.

Tabla 3.5 Composición de las mezclas utilizadas para preparar pelets de CMF y éteres de celulosa reticulados internamente.

Código	CMF (%)	HPC-L (%)	HPC-M (%)	HPMC E4M (%)	NaOH 0.05M (ml/g)	EGDE (ml/g)	IPA (ml/g)	Esferonización (min)
M1x	50	30	-	-	0.44*	0.16	-	10
M2x	45	35	-	-	0.24*	0.16	-	15
M4x	45	-	35	-	0.42	0.08	-	10
M5x	45	-	35	-	0.37	0.08	-	15
M6	40	-	40	-	0.2	-	0.2	15
M7	40	-	40	-	0.24	-	0.24	15
M8	40	-	-	40	0.9	-	0.9	15
M9	35	-	-	45	0.85	-	0.85	30
M10	35	-	-	45	0.7	-	0.7	30
M11x	35	-	-	45	0.62	0.08	0.7	30
M12x	30	-	-	50	0.62	0.08	0.7	30
M13x	25	-	-	55	0.62	0.08	0.7	30
M14x	20	-	-	60	0.62	0.08	0.7	30
M15	30	-	-	50	0.85	-	0.85	30
M16	20	-	-	60	0.85	-	0.85	30

* se utilizó NaOH 0.01M.

3.2.7.3. Preparación de los pelets

Se siguió un proceso de extrusión-esferonización que consta de las siguientes etapas:

i) Extrusión de la mezcla en un equipo Caleva Model 10 (Caleva, Inglaterra), equipado con malla de 1 mm de luz y aplicando una velocidad de 30 rpm.

ii) Esferonización de la masa extruida en un aparato Caleva Model 120 (Caleva, Inglaterra) equipado con un plato de fricción circular de 12 cm de diámetro y hendiduras de 1 mm de profundidad, a 1600 rpm durante el tiempo que se indica en la tabla 3.5, con una carga de 100 gramos.

iii) Dsecación y reticulación de los pelets en estufa con recirculación de aire a 40°C durante 24 horas.

3.2.7.4. Caracterización de los pelets

Se caracterizó la forma, el tamaño, la porosidad intraparticular y la compresibilidad de los pelets y se evaluó la velocidad de cesión de teofilina siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 3.2.4.4.

3.2.8. Recubrimiento de pelets por fotopolimerización in situ de monómeros

3.2.8.1. Cubiertas de PNIPA reticulada

- Monitorización del proceso de fotopolimerización/reticulación

Se prepararon dispersiones de NIPA (20% peso/peso), BIS (5% peso/peso) e Irgacure[®] 2959 (3% peso/peso) en mezclas etanol:agua 50:50 v/v. A continuación, se llevaron muestras de las mezclas a un reómetro Rheolyst TA AR1000N (TA Instruments, Inglaterra) equipado con un plato de cuarzo de 4 cm de diámetro y se registró la evolución en el tiempo de G' y G'' . Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado a 0.1 Pa y 1 rad/s con un espesor de muestra de 500 μm . A los dos minutos de empezar el ensayo, la muestra se irradió con una lámpara UV (Camag, Suiza) a 366 nm y una potencia de 1100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ durante el tiempo necesario para completar la polimerización, que en todos los casos fue inferior a 10 minutos.

- Caracterización de la capacidad de respuesta a cambios de temperatura de las películas de PNIPA reticulada

Las películas formadas al final de los ensayos reológicos se cortaron en discos de 10 mm de diámetro. Algunos de estos discos se sumergieron en agua a 20°C y otros a 37°C. Al cabo de 24 horas, se midió el diámetro de los discos con ayuda de un micrómetro digital Mitutoyo (Japón).

- Formación de las cubiertas “in situ”

Porciones de 6 gramos de las formulaciones EP20N0 y EP19N16 (Tabla 3.5) se colocaron en una bandeja adaptada a un agitador vortex Heidolph Reax (Alemania), y se pulverizó sobre ellos una disolución de NIPA (20% peso/peso), BIS (5%

peso/peso) e Irgacure[®] 2959 (3% peso/peso) en mezclas etanol:agua 50:50 v/v (2 mL por sesión) y se irradió inmediatamente a 366 nm con una lámpara UV (1100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; Camag, Suiza). El proceso de recubrimiento comprendió varias sesiones de pulverización e irradiación y se llevó a cabo bajo una campana extractora. Por último, los pelets se desecaron en una estufa a 40°C.

- Caracterización de los pelets recubiertos

Se caracterizó la forma, el tamaño, la porosidad intraparticular y la compresibilidad de los pelets y se evaluó la velocidad de cesión de teofilina siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 3.2.4.4.

3.2.8.2. Cubiertas de AA/LA reticulados

- Monitorización del proceso de fotopolimerización/reticulación

Se prepararon disoluciones de AA o de AA:LA 88:12 mol/mol en 5 ó 7.5 ml de etanol. A continuación, se incorporó BIS (0.2 g) e Irgacure[®] 2959 (0.2 g) y agua (5 ó 2.5 mL). La concentración total en los monómeros AA y LA fue de 1.76 M. A continuación, se llevaron muestras de las mezclas a un reómetro Rheolyst TA AR1000N (TA Instruments, Inglaterra) equipado con un plato de cuarzo de 4 cm de diámetro y se registró la evolución en el tiempo de G' y G'' . Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado a 0.1 Pa y 0.5 rad/s con un espesor de muestra de 500 μm . A los dos minutos de empezar el ensayo, la muestra se irradió a 366 nm con una lámpara UV (1100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; Camag, Suiza) durante el tiempo necesario para completar la polimerización, que en todos los casos fue inferior a 10 minutos.

- Caracterización de la capacidad de respuesta a cambios de pH de los hidrogeles

Se prepararon disoluciones de AA y LA u OA, en las relaciones molares que se recogen en la Tabla 3.6, mediante la incorporación de las cantidades adecuadas de cada componente a 7.5 mL de etanol. A continuación, se incorporó el agente reticulante BIS (0.2 g) y el fotoiniciador Irgacure[®] 2959 (0.2 g), se añadieron 2.5 mL de agua y se

incorporó la teofilina (1 mg/mL). En el caso de los sistemas preparados con OA se adicionó, además, 1 mL de dimetilsulfóxido. Finalmente, las mezclas se transfirieron a recipientes de polietileno y se irradiaron a 366 nm con una lámpara UV (1100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; Camag, Suiza) durante 30 minutos. Una vez que se completó la polimerización, los hidrogeles se cortaron con un sacabocados en discos de 10 mm de diámetro y se desecaron en estufa a 50°C durante 24 horas.

Tabla 3.6 Cantidades y relaciones molares de AA y de comonomero hidrofóbico utilizadas para preparar los hidrogeles. La concentración total de monómeros fue en todos los casos 1.76M.

Cantidad de AA (g/10ml)	Cantidad de LA (g/10ml)	Cantidad de OA (g/10ml)	Relación molar AA:LA ó AA:OA
1.339	---	---	100:0
1.285	0.188	0.228	96:4
1.231	0.376	0.457	92:8
1.178	0.476	0.685	88:12
1.124	0.752	0.914	84:16
1.070	0.940	1.142	80:20

Discos de hidrogel secos, previamente pesados (W_o), se introdujeron en viales con 5 mL de agua, HCl 0.1M y tampón fosfato pH 5.8 y pH 7.4 (preparados según la USP 29, 2005), se determinó el peso (W_s) a distintos intervalos de tiempo y se calculó la capacidad de hinchamiento utilizando la expresión:

$$Q = (W_s - W_o) / W_o \times 100 \quad (\text{ec. 3.10})$$

También se midió el diámetro de los discos antes y después de alcanzarse el equilibrio de hinchamiento, con ayuda de un micrómetro digital Mitutoyo (Japón), y se cuantificaron los cambios de volumen experimentados por los hidrogeles.

Para evaluar la dependencia de la cesión de fármaco respecto del pH del medio, los hidrogeles secos se introdujeron en viales con 50-150 ml de HCl 0.1M, tampón fosfato pH 5.8 ó tampón fosfato pH 7.4 termostatizados a 37°C. Se tomaron

muestras de los viales a intervalos de tiempo preestablecidos hasta 24 horas y se evaluó espectrofotométricamente la concentración de fármaco a 271 nm (Agilent 8453, Alemania). Una vez realizadas las medidas, las muestras se reintegraron a los correspondientes viales. Los perfiles de cesión de fármaco se ajustaron a la ecuación 3.9.

Para la construcción de las rectas de calibrado de la valoración espectrofotométrica de teofilina, se prepararon disoluciones de concentraciones comprendidas entre 5 y 20 mg/L. Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

♦ En HCl 0.1M: $Abs = 0.0546 \text{ conc} + 0.003; r^2 > 0.999$

♦ En tampón fosfato: $Abs = 0.0541 \text{ conc} + 0.0292; r^2 > 0.999$

Tabla 3.7 Coeficiente de variación de medidas repetidas (C.V., tres replicados) y porcentaje de recuperación (%R) del método espectrofotométrico de valoración de teofilina.

En HCl			En tampon fosfato		
C (µg/mL)	C.V. (%)	%R	C (µg/mL)	C.V. (%)	%R
1.820	1.705	91.00	4.986	3.670	99.73
6.529	3.238	93.28	16.039	1.541	100.24
15.985	1.142	99.90	25.072	1.351	100.29
25.243	0.975	100.97	33.972	1.469	99.92
34.536	0.935	101.57	42.911	1.564	99.79
43.314	1.905	100.73	51.951	1.562	99.91

- Formación de las cubiertas “in situ”

Porciones de 6 gramos de pelets preparados con CMF (60%), PVP 30 (20%) y teofilina (20%), siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.2.5, se colocaron en una bandeja adaptada a un agitador vortex Heidolph Reax (Alemania), se atomizó sobre ellos una disolución de AA o AA:LA 88:12 mol/mol en mezcla etanol:agua 50:50 preparada con se indicó en los apartados anteriores (2 mL por sesión), y se

irradió inmediatamente a 366 nm con una lámpara UV ($1100 \mu\text{W}/\text{cm}^2$; Camag, Suiza). El proceso de recubrimiento comprendió varias sesiones de atomización e irradiación y se llevó a cabo en campana extractora. Se ensayaron dos proporciones distintas de agente reticulante BIS: 0.2 y 0.4 g en 10 mL de disolución monomérica. Por último, los pelets se desecaron en una estufa a 40°C .

- Determinación del contenido en monómeros residuales

Para determinar el contenido en AA residual, muestras de pelets (100 mg) se sometieron a agitación intensa en agua (25 ml) durante 1 hora y, a continuación, se filtraron a través de una membrana de $0.1 \mu\text{m}$ (Millex, Millipore, Bedford MA, USA). Las disoluciones se analizaron en un sistema HPLC 1100 HP (Hewlett-Packard, Waldbronn, Alemania) equipado con una bomba cuaternaria, un sistema de degasificación, un muestreador automático y un detector de diodos que opera en la región UV (190-400 nm, ancho de banda 4 nm). Para la adquisición de datos se usó el programa HP ChemStation. Los análisis se llevaron a cabo inyectando $50 \mu\text{L}$ de muestra, una columna Kromasil 100 C18 (25 x 0.46 cm d.i. , $5 \mu\text{m}$ de tamaño de partícula; Teknokroma, Barcelona) a 30°C y una disolución acuosa de ácido ortofosfórico (0.01%) como fase móvil a un flujo de $1.0 \text{ mL}/\text{min}$. El tiempo total de cada cromatograma fue de 15 minutos. El AA se identificó comparando el tiempo de retención (10.4 minutos) y el espectro UV con los de patrones puros inyectados en las mismas condiciones, y se cuantificó a 214 nm.

Para determinar el contenido en LA residual, muestras de pelets (100 mg) se sometieron a agitación intensa en etanol (50 ml) durante 1 hora y, a continuación, se filtró a través de una membrana de $0.1 \mu\text{m}$ (Millex, Millipore, Bedford MA, USA). Las disoluciones se analizaron en un cromatografo de gases Thermo Finnigan Trace GC (San Jose CA, USA) equipado con un autoinyector AI 300 (modo split), una columna DB-5MS (30 m x 0.25 mm d.i. , $1 \mu\text{m}$ espesor) y un detector de espectroscopia de masas Thermo Finnigan Trace DSQ. Como gas portador se utilizó helio con un flujo de 1.2

mL/min. La temperatura del inyector fue 225 °C y el volumen de inyección 1 µL. La temperatura inicial de la columna fue de 180°C durante 3 minutos a continuación, se incrementó a una velocidad de 20 °C/min hasta 280 °C y esta temperatura se mantuvo durante 5 minutos. Los espectros de masas se registraron utilizando un detector de masas de ionización por impacto electrónico a un voltaje de 70 eV. La adquisición de datos se llevó a cabo a 0.82 barridos/s cubriendo un intervalo de m/z de 40 a 400 (Xcalibur software, USA). La temperatura de la fuente se mantuvo a 200 °C y la del circuito a 220 °C. El LA se identificó por comparación de los espectros con los de una biblioteca de espectros patrón y de los tiempos de retención (6.98 minutos) con los de patrones de LA inyectados en las mismas condiciones.

- Caracterización de los pelets recubiertos

Se caracterizó la forma, el tamaño, la porosidad intraparticular y la compresibilidad de los pelets y se evaluó la velocidad de cesión de teofilina siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 3.2.4.4.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la declaración de objetivos que se recoge en el apartado segundo de la memoria, se ha abordado el desarrollo de nuevas aproximaciones que permitan obtener, por extrusión-esferonización, pelets capaces de controlar la liberación de fármacos de elevada hidrosolubilidad. Como excipiente base se utilizó celulosa microfina (CMF). El trabajo se estructuró en las siguientes etapas:

- Preparación y evaluación de pelets matriciales incorporando proporciones elevadas de polímeros o mezclas de polímeros hidrofílicos de funcionalidad reconocida en el ámbito de las formas sólidas de liberación controlada.

- Puesta a punto de procedimientos de reticulación interna de pelets matriciales susceptibles de ser aplicado en el transcurso de su proceso de elaboración, que conduzca a la formación de uniones covalentes entre cadenas de éteres de celulosa.

- Desarrollo de procedimientos que permitan formar películas a medida sobre la superficie de pelets, fotopolimerizando o fotorreticulando *in situ* monómeros seleccionados buscando funcionalidades específicas.

4.1. PELETS MATRICIALES

4.1.1. Pelets matriciales de CMF con PVP

En primer lugar se abordó el desarrollo de formulaciones incorporando PVP en proporciones altas. La PVP se utiliza de manera habitual como agente aglutinante porque permite obtener formas farmacéuticas sólidas con buenas propiedades mecánicas. Como excipiente base se utilizó CMF, que da lugar a masas humectadas plásticas aptas para ser extruídas. Con la incorporación de PVP se pretende comunicar cohesividad a las masas de CMF y hacer posible la formación de pelets con elevada resistencia mecánica (*Lindner y Kleinebudde, 1994*). Con el fin de dotar de generalidad al estudio, se seleccionaron inicialmente tres variedades de PVP de distinto peso molecular y capacidad viscosizante.

4.1.1.1. Caracterización de PVPs

- Viscosidad intrínseca y peso molecular

Se determinó el peso molecular medio viscosimétrico de las PVPs aplicando la técnica que se describe en el apartado 3.2.1.1. Se ajustaron los valores de viscosidad cinemática de series de dispersiones diluidas de cada polímero (tabla 4.1) al modelo de Huggins (*Ahmad y Ahmad, 1990*) y se estimaron, por extrapolación, los correspondientes valores de viscosidad intrínseca (figura 4.1 y tabla 4.1). Los pesos moleculares medios viscosimétricos se calcularon aplicando la ecuación de Mark-Houwink, con los parámetros propuestos por *Bühler* (1996).

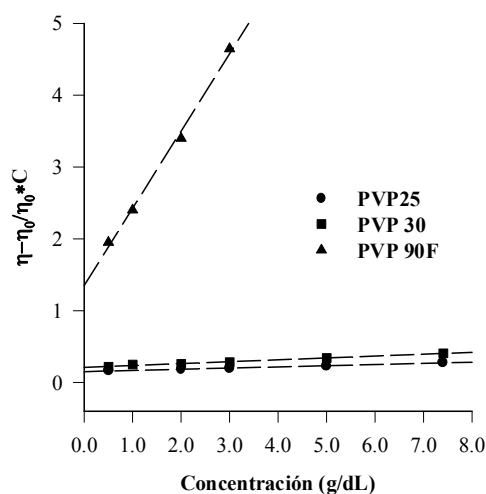


Figura 4.1 Ajuste a los valores de viscosidad cinemática de dispersiones diluidas de PVP a la ecuación de Huggins (*Ahmad y Ahmad, 1990*) ($r > 0.99$).

Tabla 4.1 Valores estimados de viscosidad intrínseca y peso molecular medio viscosimétrico de las variedades de PVP e intervalos de peso molecular declarados por el fabricante (*Büthler, 1996*).

Polímero	Viscosidad intrínseca (dL/g)	Peso molecular medio	Peso molecular nominal
PVP 25	0.1507	25678	28000-34000
PVP 30	0.2108	47019	44000-54000
PVP 90F	1.3505	1389099	1000000-1500000

El peso molecular viscosimétrico estimado para las variedades PVP 30 y PVP 90F se situó dentro del amplio intervalo declarado por el fabricante para cada una de ellas, en tanto que el valor obtenido para la PVP 25 no alcanzó el límite inferior.

- Caracterización reológica de dispersiones acuosas de PVP

La viscosidad de las dispersiones acuosas de PVP creció exponencialmente a medida que se fue incrementando la concentración (Figura 4.2). Este comportamiento es característico de las dispersiones de macromoléculas lineales (*Mutalik y col., 2007*;

Sepassi y col., 2007). Para las tres variedades, se observó que a partir de un valor crítico se produce un cambio mucho más marcado en la pendiente. Este valor corresponde a la transición de un sistema semidiluido en el que las macromoléculas se encuentran en forma de cadenas aisladas, a una dispersión concentrada en la que existe un importante grado de solapamiento e interpenetración (*Morris y col.*, 1981). A medida que aumenta el peso molecular la transición se produce a una concentración de polímero más baja y se manifiesta con mayor claridad.

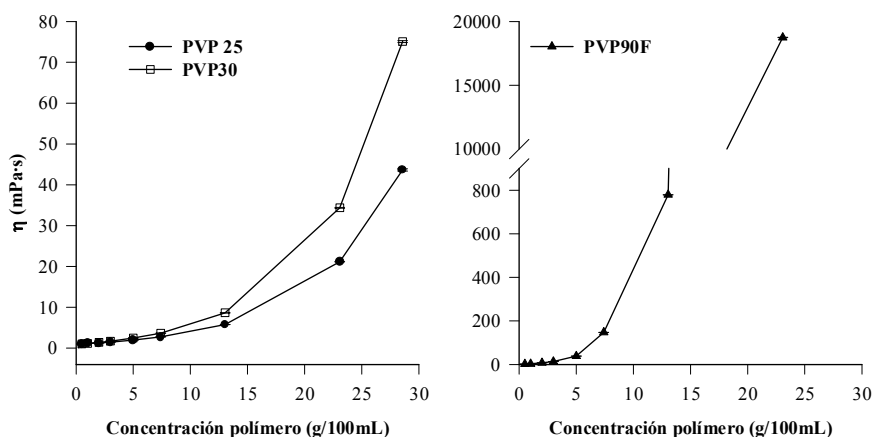


Figura 4.2 Dependencia de la viscosidad cinemática de las dispersiones de PVP respecto de la concentración.

La dependencia de las propiedades reológicas de las dispersiones respecto del peso molecular de la PVP también se puso de manifiesto en los ensayos de flujo. El ajuste al modelo de *Ostwald* (1925) de los gráficos velocidad de deformación vs. tensión de empuje evidenció que las dispersiones concentradas de PVP 25 y PVP 30 se comportan como sistemas newtonianos, mientras que las de PVP 90F exhiben un comportamiento claramente pseudoplástico (tabla 4.2). En estos últimos sistemas, las largas cadenas de PVP se encuentran arrolladas y entrelazadas de manera aleatoria cuando la velocidad de agitación es baja, lo que se refleja en valores elevados de viscosidad. Al aumentar la fuerza de cizalla, la velocidad con la que se mueven las

cadena supera a la velocidad de formación de nuevos entrecruzamientos, lo que determina que las cadenas se independicen y se orienten en la dirección de las líneas de flujo. Esto explica el marcado descenso que experimenta la viscosidad a medida que aumenta la velocidad de cizalla (*Ahmad y col.*, 1995).

Tabla 4.2 Índice de consistencia (m) e índice de fluidez (n) de las dispersiones acuosas de PVP.

Polímero	%	m (mPa·s)	n	Error de estimación (%)
PVP 25	30	17.36	1.08	2.85
	40	41.62	1.07	3.41
PVP 30	30	28.52	1.08	3.35
	40	65.37	1.09	7.27
PVP 90F	30	29050	0.89	3.17
	40	116100	0.81	7.5

La caracterización reológica se completó con ensayos de reometría oscilatoria. En las dispersiones preparadas con las PVPs de peso molecular más bajo no se detectó respuesta elástica, lo que indica que las macromoléculas no forman entrecruzamientos estables y que, por lo tanto, no pueden almacenar energía (figura 4.3). En cambio, las dispersiones elaboradas con PVP 90F mostraron un claro comportamiento viscoelástico, creciendo linealmente el módulo viscoso (G'') al aumentar la frecuencia angular, mientras que para el módulo elástico (G') la dependencia fue cuadrática. Como consecuencia de ello, a valores elevados de frecuencia angular, los dos módulos llegan a igualarse.

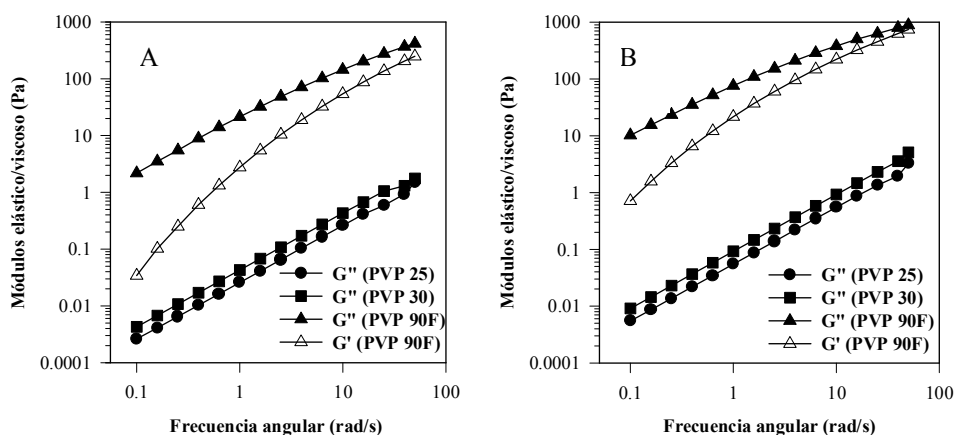


Figura 4.3 Dependencia de los módulos elástico (G') y viscoso (G'') respecto de la frecuencia angular en dispersiones de PVP al 30% (A) y al 40% (B).

4.1.1.2. Sistemas CMF-PVP-agua

La obtención de pelets por extrusión-esferonización requiere la preparación previa de masas humectadas de características reológicas adecuadas. El comportamiento de las masas es muy dependiente de su contenido en agua y de su modo de interacción con los componentes sólidos. Por lo tanto, antes de abordar la preparación de los pelets, se procedió a estudiar la influencia del volumen de líquido de humectación sobre la consistencia de las masas. Además, una vez que se identificaron las mezclas que dan lugar a la formación de pelets, se cuantificó por calorimetría diferencial de barrido la proporción de agua que se comporta como agua libre. Este último aspecto tiene además una indudable trascendencia práctica por su previsible efecto sobre la evolución de la etapa de desecación y, consecuentemente, sobre la estructura microporosa de los pelets una vez desecados (Gómez-Carracedo y col., 2007).

- Caracterización reológica de las masas humectadas

En las figuras 4.4 a 4.6 se presentan los valores de torsión media y los intervalos de torsión de las masas CMF:PVP 75:25 y 70:30 humectadas con diferentes

proporciones de agua. Los valores de torsión de las mezclas preparadas con PVP 25 y PVP 30 se situaron en el límite de la capacidad de discriminación del reómetro, lo que dificultó la estimación precisa de la composición a la que corresponde la consistencia máxima. El análisis de los perfiles de intervalo de torsión y de torsión media permite concluir que la extensibilidad del agente aglutinante en la masa humectada es deficiente (*Hancock y col.*, 1991). Una distribución homogénea daría lugar a valores más bajos de intervalo de torsión y el valor máximo se obtendría con volúmenes de líquido de humectación mucho más reducidos que el correspondiente a la torsión media. Los problemas de extensibilidad de la PVP son especialmente manifiestos cuando su capacidad viscosizante es alta (figuras 4.4 a 4.6).

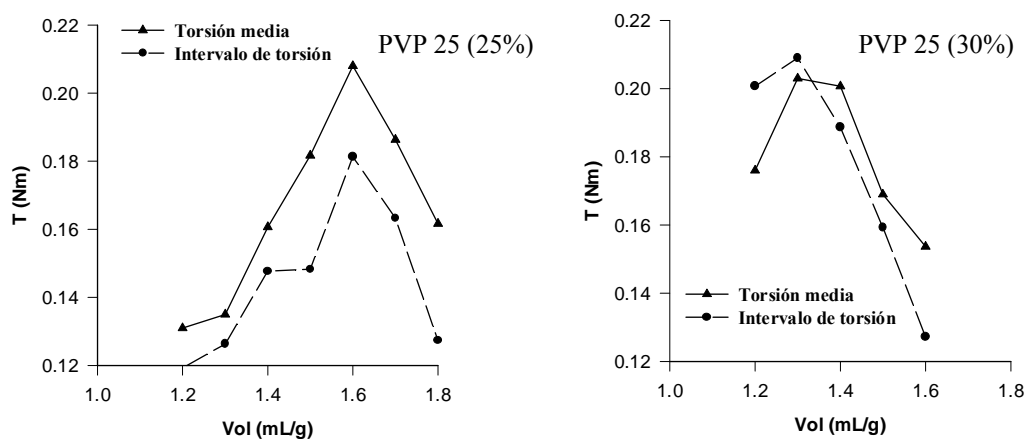


Figura 4.4 Perfil de consistencia de la mezcla de CMF con PVP 25 al 25% y al 30% (Datos en tablas A1-A2 y A3-A4).

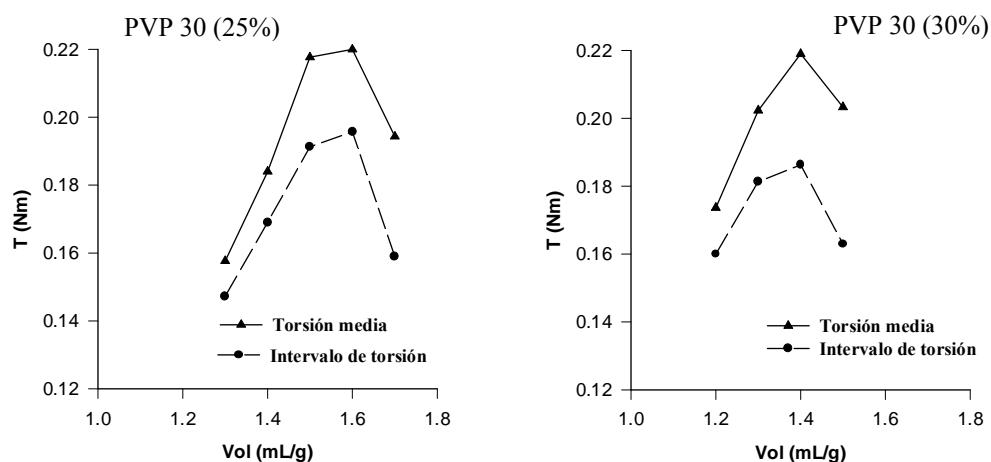


Figura 4.5 Perfil de consistencia de la mezcla de CMF con PVP 30 al 25% y al 30% (Datos en tablas A5-A6 y A7-A8).

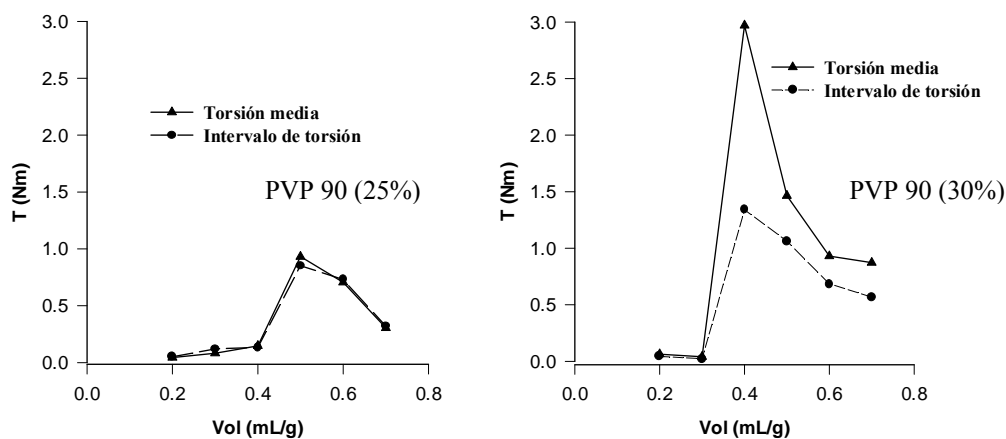


Figura 4.6 Perfil de consistencia de la mezcla de CMF con PVP 90F al 25% y al 30% (Datos en tablas A9-A10 y A11-A12).

La reometría de torsión se ha utilizado con éxito en la predicción del volumen óptimo de líquido de humectación en procesos convencionales de granulación húmeda (Parker y col., 1990; Rowe, 1996) y también para identificar las masas humectadas de celulosa microcristalina (CMC) de consistencia máxima cuando se optimizan procesos de extrusión-esferonización (Souto y col., 1998). Hancock y col. (1994) han puesto de

manifiesto que cuando la PVP se utiliza como agente aglutinante en proporciones bajas, el peso molecular y la proporción de PVP, ejercen una marcada influencia sobre la torsión media. Sin embargo, la utilidad de la reometría de torsión en la caracterización de masas humectadas que incorporan proporciones elevadas de polímeros hidrofílicos no está documentada.

Para delimitar el interés de la reometría de torsión a la hora de establecer la proporción más adecuada de líquido de humectación en masas CMF:PVP con elevada proporción de PVP, se llevaron a cabo ensayos de extrusión con las mezclas previamente evaluadas por reometría. Con las masas de máxima consistencia se observó que el contenido en humedad resultaba excesivo para obtener pelets; es decir, estaban claramente sobrehumectadas. La formación de pelets con PVP 25 y PVP 30 se consiguió con masas de contenido en agua (0.7-0.9 mL/g) considerablemente inferior al de máxima consistencia. En el caso de las mezclas con PVP 90 no fue posible en ningún caso obtener pelets, debido a la elevada viscoelasticidad que esta variedad comunica a sus dispersiones y a la tendencia de éstas a adherirse a los elementos metálicos del extrusor.

- Contenido en agua libre de las masas humectadas

Se analizó el estado del agua en mezclas CMF:PVP a las que se incorporó en dos proporciones: a) la que corresponde al máximo de la curva de torsión y b) otra inferior con la que es posible obtener pelets.

En los sistemas poliméricos hidrofílicos, el agua se puede encontrar en tres estados termodinámicos (Aoki y col., 1995): i) agua libre con punto de congelación 0 °C; ii) agua débilmente unida, con punto de congelación inferior a 0 °C; y iii) agua fuertemente unida a los grupos hidrofílicos, que no experimenta congelación. Las diferencias en la transición líquido-sólido de estos tres tipos de agua sirven de base para su cuantificación por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Las muestras se someten a un enfriamiento progresivo hasta que se congela primero el agua libre y, a

continuación, el agua débilmente unida. Una vez que se completa este último proceso, se eleva de nuevo la temperatura, para provocar la fusión del hielo, y se cuantifica la correspondiente entalpía. La cantidad de agua libre en el sistema se calcula por comparación del valor resultante con la entalpía de fusión del agua pura (Joshi y Wilson, 1993). En la Figura 4.7 se muestra el perfil de DSC obtenido con uno de los sistemas estudiados.

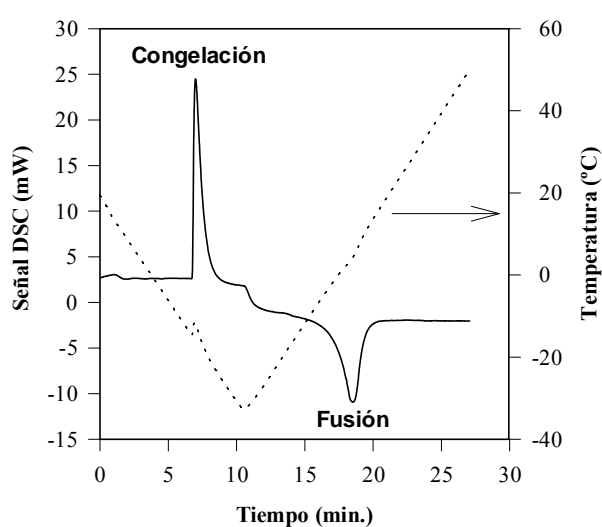


Figura 4.7 Perfil de DSC correspondiente a una mezcla CMF-PVP-agua.

En la Tabla 4.3 se muestran los porcentajes de agua libre en las mezclas CMF:PVP humectadas con dos proporciones diferentes de agua. En las masas a las que se incorporó más líquido de humectación y que mostraron el valor más alto de máximo de torsión se encontraron porcentajes de agua libre muy elevados, lo que explica que a efectos de extrusión se encuentren sobrehumectadas.

Tabla 4.3 Entalpía de fusión y porcentaje de agua libre en distintas masas humectadas.

Variedad de PVP	CMF:PVP	Volumen de líquido humectación (mL/g)	Entalpía de fusión (J/g)	Agua libre en la masa (%)
25	75:25	0.9	80.97	49.54
		1.6	128.28	60.42
	70:30	0.7	54.72	36.40
		1.3	110.46	56.64
30	75:25	0.7	51.48	36.23
		1.6	131.26	61.82
	70:30	0.7	60.08	42.28
		1.4	105.52	49.41
90	75:25	0.5	24.1	20.95
	70:30	0.4	7.77	7.88

4.1.1.3. Preparación y caracterización de pelets de CMF y PVP

Debido a la imposibilidad de preparar pelets con PVP 90F, el estudio se restringió a las variedades PVP 25 y PVP 30. En la tabla 4.4 se resumen las características de las distintas formulaciones elaboradas.

Tabla 4.4 Algunas propiedades de los pelets preparados con mezclas CMF:PVP. Valor medio y, entre paréntesis, desviación estándar.

Variedad y proporción de PVP y agua	Tamaño medio de partícula (µm)	Circularidad	Porosidad (%)	Diámetro medio de poro (µm)	Compresibilidad media (%)
PVP 30 (30%) 0.9mL/g	2735 (303)	0.906 (0.02)	41.6 (0.01)	0.223 (0.013)	3.70 (1.54)
PVP 30 (30%) 0.8mL/g	2400 (514)	0.923 (0.026)	41.5 (0.01)	0.203 (0.007)	3.79 (2.90)
PVP 30 (30%) 0.7 mL/g	1359 (291)	0.949 (0.026)	38.7 (0.01)	0.179 (0.007)	3.77 (0.94)
PVP 30 (25%) 0.9 mL/g	1295 (220)	0.946 (0.019)	40.1 (0.06)	0.192 (0.041)	2.91 (2.52)
PVP 30 (25%) 0.8 mL/g	1127 (165)	0.955 (0.016)	46.8 (0.03)	0.242 (0.029)	2.11 (1.71)
PVP 30 (25%) 0.7 mL/g	993 (191)	0.952 (0.041)	43.8 (0.01)	0.215 (0.003)	3.39 (2.44)
PVP 25 (30%) 0.9 mL/g	2146 (222)	0.918 (0.023)	44.5 (0.01)	0.223 (0.005)	2.12 (0.95)
PVP 25 (30%) 0.8 mL/g	1695 (290.56)	0.939 (0.019)	43.1 (0.01)	0.205 (0.003)	4.07 (1.81)
PVP 25 (30%) 0.7 mL/g	1189 (183)	0.957 (0.013)	41.0 (0.02)	0.199 (0.014)	2.63 (0.56)
PVP 25 (25%) 1.2 mL/g	1658 (167)	0.909 (0.026)	49.9 (0.01)	0.277 (0.010)	3.37 (1.83)
PVP 25 (25%) 1.0 mL/g	1114 (161)	0.945 (0.018)	50.4 (0.01)	0.252 (0.010)	4.42 (1.61)
PVP 25 (25%) 0.9 mL/g	1001 (172)	0.950 (0.019)	43.0 (0.01)	0.255 (0.004)	-*

* No se dispuso de muestra suficiente para realizar el ensayo.

Para analizar la distribución de tamaños de los pelets (figuras A7 a A12), se tomó como referencia la distribución normal, con la que se consiguieron, en general, los mejores ajustes. En todos los casos se encontró una desviación estándar similar. Los valores de diámetro medio indican que incluso cuando se utilizan volúmenes de agua marcadamente inferiores a los que conducen -en cada caso- a la obtención de las masas de máxima consistencia, se produce una intensa aglomeración durante la esferonización (nótese que en la extrusión se utilizó una malla de 1 mm de luz). El tamaño medio de los pelets dependió, en gran medida, del volumen de agua que se incorpore (VA), como se muestra en la ecuación ajustada por regresión:

$$\text{Tamaño pelets } (\mu\text{m}) = -4357.53 \cdot \text{VA (g/g)} + 226.44 \text{ VA} \cdot \% \text{PVP} \quad (r = 0.9822)$$

y en la correspondiente superficie de respuesta (figura 4.8).

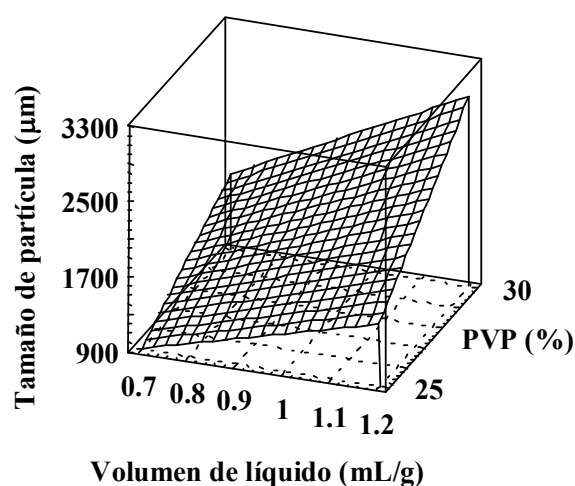


Figura 4.8 Superficie de respuesta del tamaño medio de los pelets.

El diámetro de los pelets se incrementó, también, a medida que aumentó la proporción de PVP. Por lo tanto, desde el punto de vista de la granulometría, las formulaciones más adecuadas son las que se obtienen a partir de las masas con un contenido en agua más bajo, con las que no se produce una aglomeración relevante.

Todos los pelets mostraron una forma aproximadamente esférica (tabla 4.4), si bien a medida que se incrementó el volumen de líquido de humectación, se observó un descenso progresivo en la circularidad (figura 4.9).

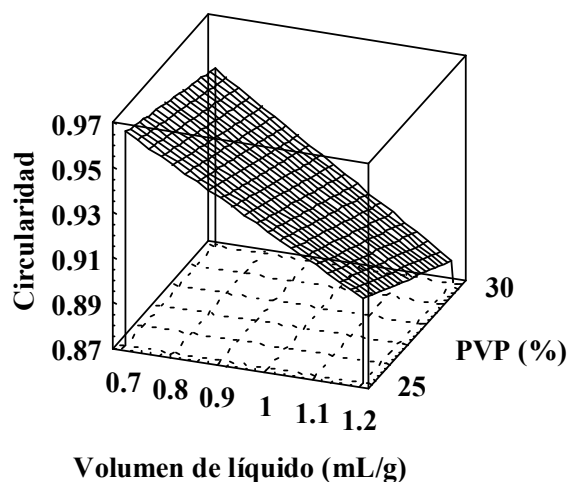


Figura 4.9 Superficie de respuesta de la circularidad (Circularidad = $1.05 - 0.0046 \cdot VA(g/g) \cdot \%PVP$; $r = 0.8568$).

Los valores de porosidad de todas las formulaciones se situaron dentro de los intervalos característicos de los pelets elaborados con CMF y fueron muy superiores a los que se encuentran habitualmente cuando se usa CMC como excipiente base (*El Saleh y col, 2000; Alvarez y col, 2001*). Aunque las diferencias entre las distintas formulaciones fueron de escasa magnitud, las variables tecnológicas controladas en el estudio ejercieron un efecto significativo sobre la porosidad, tal como se deduce de la ecuación de regresión:

$$\text{Porosidad (\%)} = 65.76 \cdot VA(g/g) + 1.21 \cdot \%PVP - 1.96 \cdot VA(g/g) \cdot \%PVP \quad (r = 0.9981)$$

y de la superficie de respuesta de la figura 4.10.

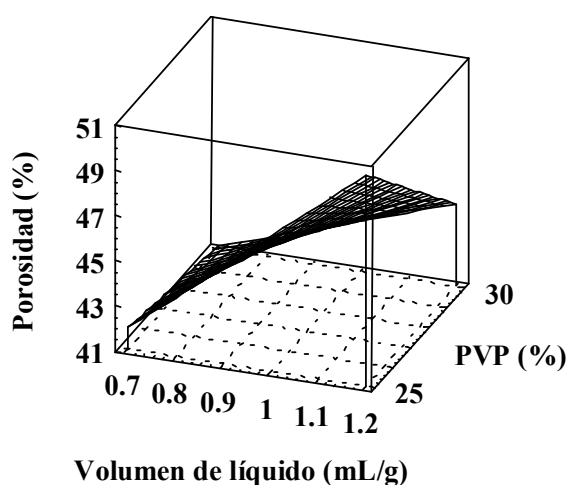


Figura 4.10 Superficie de respuesta de la porosidad.

Las distribuciones de tamaños (tabla 4.4, figuras A13 a A18) y los diámetros medios de poro (tabla 4.4) fueron también muy similares para todas las formulaciones. Aunque la microestructura puede tener una influencia muy acusada sobre las propiedades biofarmacéuticas de los pelets, no es previsible que las pequeñas diferencias observadas puedan servir de base para modular la velocidad de cesión de un fármaco a partir de este tipo de sistemas.

Por último, los reducidos valores de compresibilidad ($< 5\%$) obtenidos en todos los casos -que sin duda se deben a la elevada circularidad y al considerable tamaño medio de los pelets- permiten garantizar una fácil dosificación volumétrica.

Tomando como base los resultados de los estudios anteriores, se abordó el desarrollo de pelets de mezclas CMF:PVP 75:25 y 70:30 a las que se incorporó un 20% de teofilina. Las condiciones de elaboración se ajustaron a un diseño factorial 2^2 con el fin de cuantificar los efectos de las variables y de sus interacciones sobre las propiedades de los pelets. En ausencia de teofilina, el volumen óptimo de agua fue de 0.7 ml/g. Teniendo en cuenta la elevada hidrosolubilidad de la teofilina anhidra, es previsible que su incorporación a las masas modifique apreciablemente los

requerimientos de agua. Por lo tanto, se procedió en primer término a preparar pelets con el nivel de humectación con el que se obtuvieron mejores resultados en ausencia de fármaco (0.7 mL/g) y también con un nivel más bajo (0.6 mL/g) y otro más alto (0.8 mL/g). Los resultados obtenidos (figura 4.11) indican que, para evitar la aglomeración de los pelets en la fase de esferonización, hay que reducir el volumen de agua hasta 0.6 mL/g. En estas condiciones el tamaño medio de los pelets (tabla 4.5) fue similar a la abertura de malla del tamiz del extrusor, sin que la variedad o la proporción de PVP ejerzan un efecto significativo.

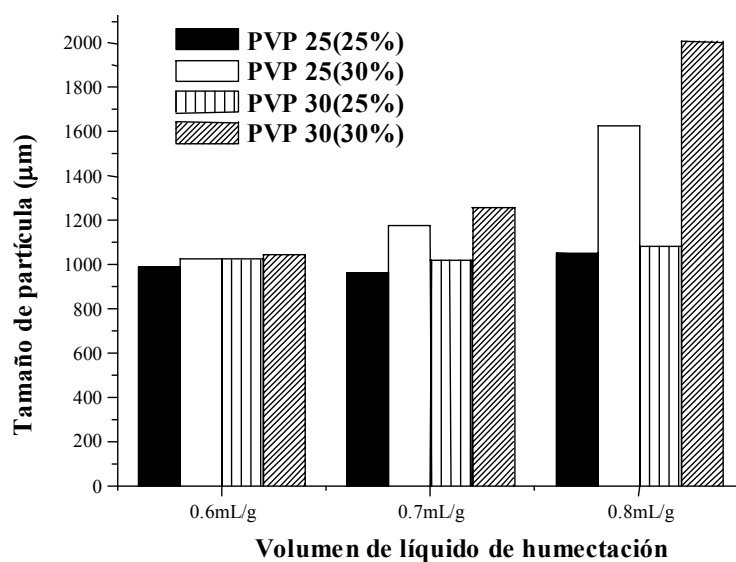


Figura 4.11 Tamaño medio de los pelets de mezclas CMF:PVP con un 20% de teofilina elaborados utilizando diferentes volúmenes de agua como líquido de humectación.

Tabla 4.5 Características morfológicas y microestructurales de los pelets preparados con mezclas CMF:PVP y un 20% de teofilina. Valor medio; entre paréntesis, desviación estándar.

Variedad y proporción de PVP	Tamaño medio (μm)	Circularidad	Porosidad (%)
PVP 25 (25%)	987 (174)	0.924 (0.057)	27.04 (0.28)
PVP 25 (30%)	1026 (141)	0.938 (0.038)	25.00 (0.26)
PVP 30 (25%)	1022 (112)	0.936 (0.027)	26.51 (0.59)
PVP 30 (30%)	1043 (142)	0.936 (0.038)	24.83 (1.39)

En la figura 4.12 se muestran las fotomicrografías de los pelets, que presentan una forma sensiblemente esférica con valores de circularidad elevados (tabla 4.5) y no muestran la rugosidad superficial que es característica de estos sistemas de CMF (*El Saleh y col.*, 2000).

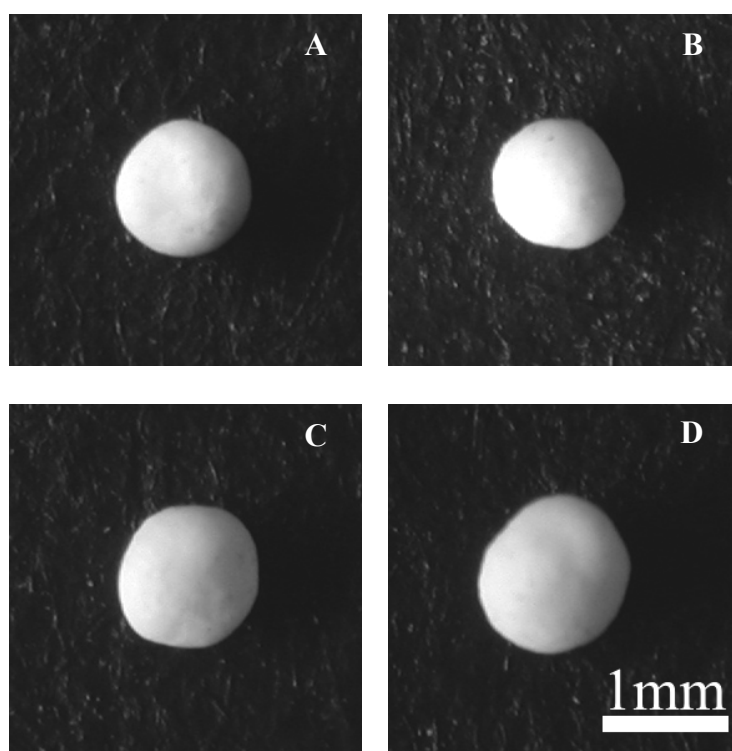


Figura 4.12 Fotomicrografías de las formulaciones elaboradas con mezclas CMF:PVP y un 20% de teofilina; A) PVP 25 (25%), B) PVP 25 (30%), C) PVP 30 (25%) y D) PVP 30 (30%).

De nuevo, las diferencias en la porosidad total (Tabla 4.5) y en la distribución de tamaños de poro (figura 4.13) fueron poco relevantes, y en todas las formulaciones se observó un claro predominio de los poros de tamaño comprendido en el intervalo 1-5 μm .

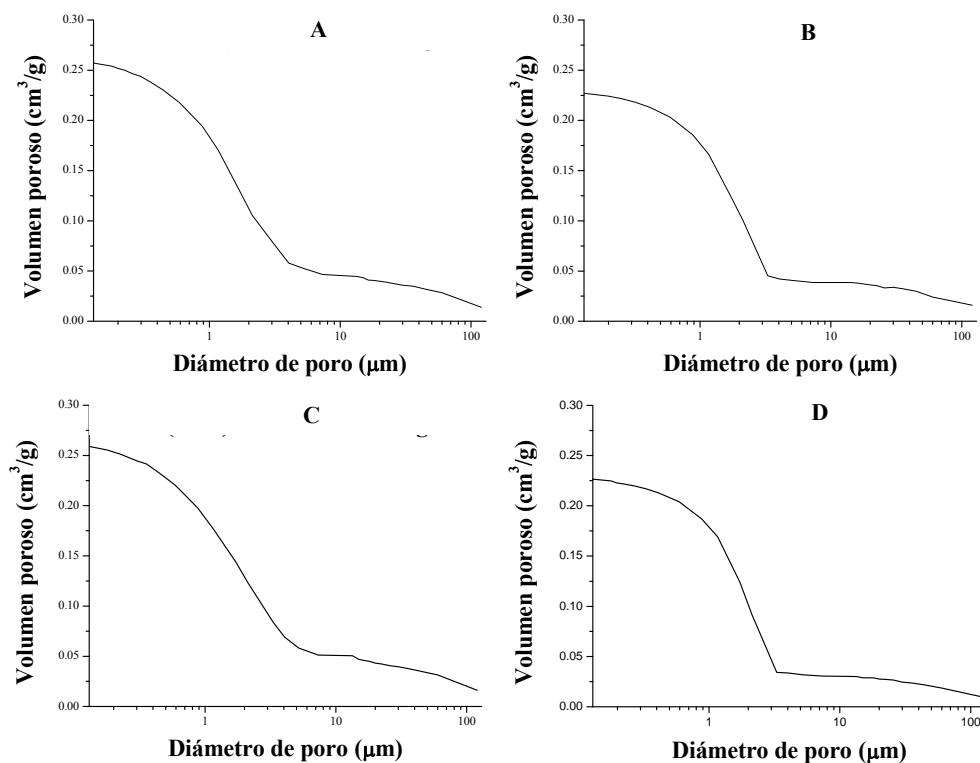


Figura 4.13 Distribución acumulada de tamaños de poro para las formulaciones elaboradas con mezclas CMF:PVP y un 20% de teofilina; A) PVP 25 (25%), B) PVP 25 (30%), C) PVP 30 (25%) y D) PVP 30 (30%).

Todos los pelets presentaron una excelente resistencia mecánica, lo que prueba que la incorporación de proporciones elevadas de PVP permite corregir las deficiencias de consistencia que son características de los pelets de CMF (*Lindner y Kleinebudde, 1994*). Los valores de compresibilidad (tabla 4.6) son indicativos de unas excelentes propiedades de flujo.

Tabla 4.6 Compresibilidad y eficacia de disolución (0-30 min) de teofilina de formulaciones elaboradas con mezclas CMF:PVP y un 20% de fármaco. Valor medio y, entre paréntesis, desviación estándar.

Variedad y proporción de PVP	Compresibilidad %	Eficacia de disolución 0-30 min
PVP 25 (25%)	2.178 (0.038)	0.6773 (0.0256)
PVP 25 (30%)	2.137 (0.046)	0.6997 (0.0413)
PVP 30 (25%)	1.962 (0.588)	0.7919 (0.0148)
PVP 30 (30%)	2.046 (0.177)	0.7332 (0.0401)

Los perfiles de disolución (figura 4.14) pusieron de manifiesto la incapacidad de las formulaciones para controlar eficazmente la cesión, con independencia de la variedad de PVP que se utilice y de la proporción en que entre a formar parte de los pelets.

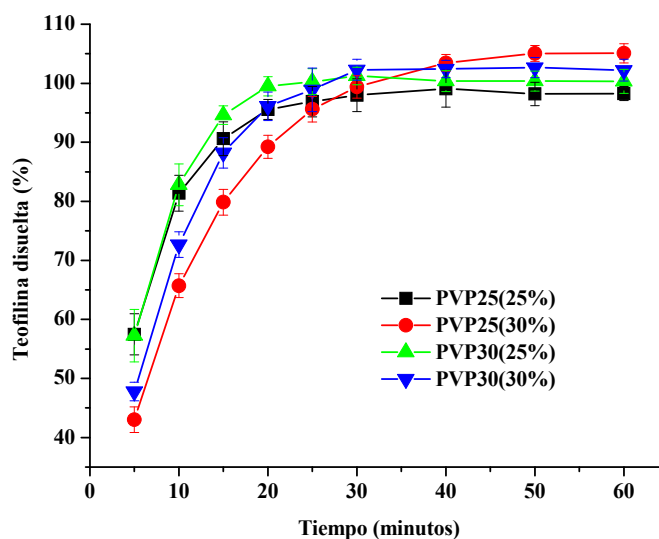


Figura 4.14 Curvas medias acumuladas de disolución de teofilina a partir de pelets con diferentes contenidos en PVP que se elaboraron incorporando a la masa 0.6 mL de agua por gramo.

No obstante, el programa de regresión múltiple secuencial introdujo como significativo el efecto de la proporción de PVP sobre la eficacia de disolución 0-30 minutos:

$$ED_{0-30 \text{ minutos}} = 1.179 - 0.015 \cdot \%PVP \quad (r=0.7804)$$

La superficie de respuesta (figura 4.15) evidencia la pequeña magnitud del efecto comentado.

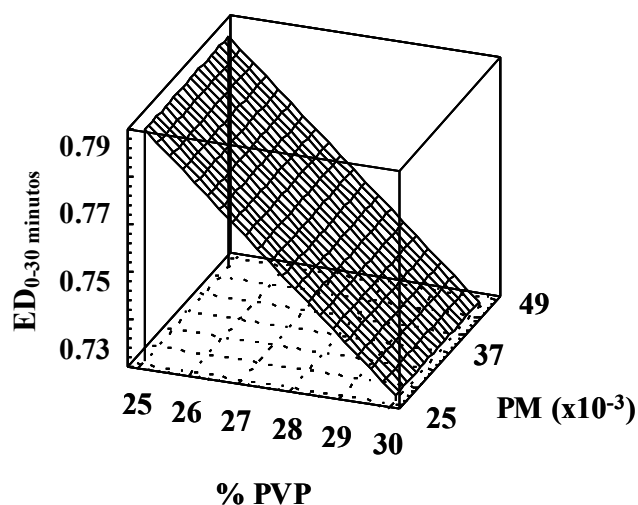


Figura 4.15 Superficie de respuesta correspondiente al parámetro $ED_{0-30 \text{ minutos}}$.

Con el fin de profundizar en el análisis de los mecanismos que regulan la liberación de teofilina a partir de los pelets, se llevó a cabo un análisis cinético. En todos los casos, los mejores ajustes se obtuvieron cuando se utilizó el modelo de primer orden (tabla 4.7), lo que sugiere que la cesión está controlada por la disolución de las partículas de fármaco (Zimm y col., 1996). La elevada porosidad de los pelets explica la escasa capacidad de su estructura para modular la velocidad de cesión de teofilina.

Tabla 4.7 Parámetros del ajuste a las cinéticas de primer orden y de Higuchi de los perfiles de cesión de teofilina a partir de formulaciones elaboradas con mezclas CMF:PVP y un 20% de teofilina.

Variedad y proporción de PVP	Orden uno	Higuchi
PVP 25 (25%)	r: 0.9981 k: 0.0687 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$	r: 0.9795 k: 16.75 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$
PVP 25 (30%)	r: 0.998 k: 0.0457 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$	r: 0.9481 k: 14.14 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$
PVP 30 (25%)	r: 0.9979 k: 0.0813 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$	r: 0.9313 k: 14.73 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$
PVP 30 (30%)	r: 0.9976 k: 0.0612 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$	r: 0.983 k: 20.91 min ⁻¹ $\alpha < 0.01$

En suma, la combinación de CMF con PVP permite obtener pelets matriciales de propiedades morfológicas y mecánicas aceptables que, por su elevada porosidad, no controlan eficazmente la liberación de un principio activo hidrosoluble como la teofilina.

4.1.2. Pelets matriciales de CMF con PNIPA y PVP

Con el objetivo de incrementar la capacidad de control de la cesión de los pelets, se procedió a incorporar un polímero termosensible, la poli(N-isopropilacrilamida), PNIPA, a la estructura matricial. La PNIPA presenta una temperatura crítica de disolución próxima a 32°C. Como consecuencia de ello, forma disoluciones acuosas muy fluidas a temperatura ambiente, mientras que a 37°C las interacciones hidrofóbicas entre sus cadenas se intensifican y como consecuencia se insolubiliza (Tanaka y col., 1985). Por lo tanto, es previsible que, combinada con CMF, de lugar a masas humectadas fácilmente procesables en extrusión-esferonización, al tiempo que los pelets resultantes pueden presentar, a la temperatura fisiológica, una considerable capacidad de control de la cesión. Por otra parte, la

incorporación junto con PNIPA de un polímero hidrofílico con cierta capacidad viscosizante (como la propia PVP o el carbopol), podría incrementar la efectividad de esta aproximación a través de los efectos directos de cada uno de los dos polímeros y de posibles interacciones que den lugar a efectos sinérgicos. Con el fin de hacer una valoración previa de la compatibilidad de PNIPA con la PVP y con el carbopol se llevaron a cabo estudios reológicos de dispersiones acuosas de las mezclas y se analizó la dependencia de la temperatura de transición vítrea de films obtenidos por desecación respecto de la proporción relativa de los componentes.

4.1.2.1. Síntesis y Caracterización de PNIPA

Para obtener PNIPA se acudió a un procedimiento de polimerización por radicales libres que transcurre en medio acuoso en condiciones suaves (*Schild y Tirrell*, 1990). Los análisis por cromatografía de exclusión molecular (SEC) a los que se sometieron los sucesivos lotes resultantes de la aplicación de este procedimiento de síntesis pusieron de manifiesto su aptitud para sintetizar PNIPA con una excelente reproducibilidad. Los pesos moleculares absolutos medios fueron $M_w \sim 330$ kDa y $M_n \sim 93$ kDa; la temperatura crítica de disolución (LCST) 32°C y la viscosidad intrínseca a 25°C en agua 0.65 dL/g.

Para determinar el peso molecular medio viscosimétrico se aplicó la técnica que se describe en el apartado 3.2.1.1. Los valores de viscosidad cinemática de series de dispersiones diluidas de diferentes lotes de PNIPA (tabla 4.8) se ajustaron al modelo de Huggins (*Ahmad y Ahmad, 1990*) y se estimaron, por extrapolación, los correspondientes valores de viscosidad intrínseca (figura 4.16 y tabla 4.8). Los pesos moleculares medios se calcularon aplicando la ecuación de Mark-Houwink, con los parámetros propuestos por *Bühler (1996)*.

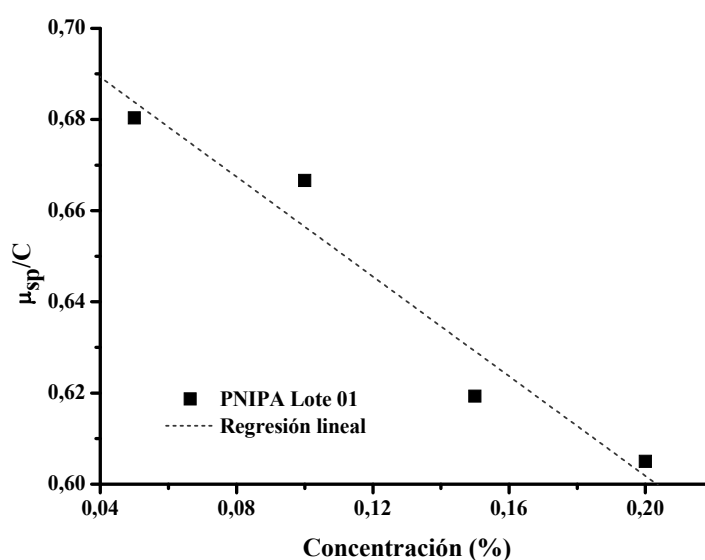


Figura 4.16 Ajuste de los valores de viscosidad cinemática de de dispersiones diluidas de PNIPA (lote 01) a la ecuación de Huggins (*Ahmad y Ahmad, 1990*) ($r > 0.99$).

Tabla 4.8 Valores estimados de viscosidad intrínseca y peso molecular medio viscosimétrico de diferentes lotes de PNIPA.

Lote	Viscosidad intrínseca (dL/g)	Peso molecular medio (kDa)
PNIPA 01	0.7142	436
PNIPA 02	0.7544	481

4.1.2.2. Estudio de las interacciones PNIPA-PVP

En la figura 4.17 se muestra el efecto de la temperatura sobre los valores de G' y G'' de las dispersiones acuosas de PNIPA al 1%, de PVP 30 al 1% y de una mezcla 50:50 v/v de ambas dispersiones. Por debajo de la temperatura crítica de disolución (32°C), las dispersiones de PNIPA mostraron un comportamiento predominantemente viscoso con valores bajos de viscosidad; sin embargo cuando la temperatura se elevó por encima de 34°C , el módulo viscoso se incrementó bruscamente y el módulo elástico adquirió un valor considerable. Este comportamiento se explica por el establecimiento de interacciones hidrofóbicas entre los grupos isopropilo de las cadenas de PNIPA y la consiguiente formación temporal de entramados altamente elásticos. Incrementos adicionales de temperatura conducen a descensos apreciables en el valor de ambos módulos, que tienen su origen en la contracción que experimentan las cadenas del polímero cuando el medio se comporta como un mal disolvente (Alexander, 2006).

Las propiedades reológicas de las dispersiones de PVP no se modifican apreciablemente por efecto de los cambios de temperatura. En el intervalo de concentraciones estudiado, la PVP no alteró la LCST de la PNIPA. De hecho las dispersiones que contienen ambos polímeros mostraron un comportamiento similar al de las dispersiones de PNIPA sola, con valores de G' y G'' proporcionales a la concentración de PNIPA en la mezcla.

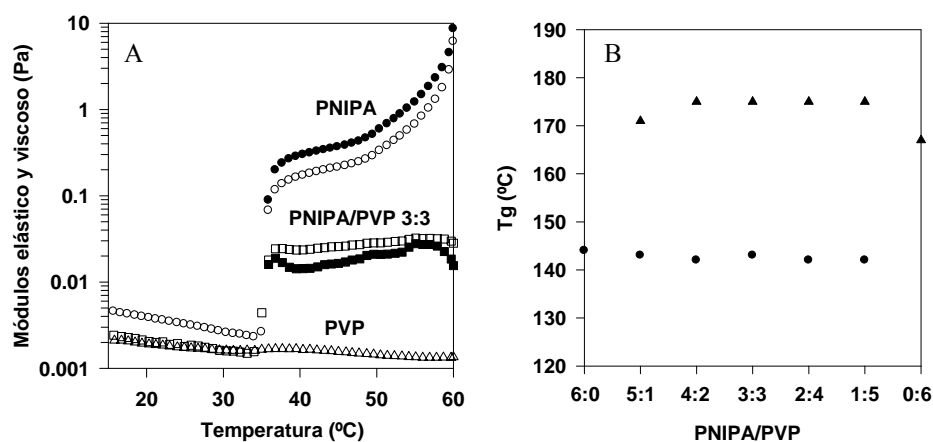


Figura 4.17 Análisis de mezclas binarias PNIPAA:PVP. A) Dependencia del módulo elástico (G' , ●) y del módulo viscoso (G'' , ○) de dispersiones acuosas al 1% de PVP 30, PNIPAA y PVP:PNIPAA 50:50 respecto de la temperatura. B) Temperatura de transición vítrea de films resultantes de la desecación de dispersiones preparadas con distintas proporciones de polímeros.

Tabla 4.9 Temperatura crítica de disolución (LCST) y módulos elástico (G') y viscoso (G'') de dispersiones acuosas de PNIPAA/PVP.

Mezcla	PNIPAA:PVP	T ^a crítica de disolución (°C)	G' (mPa) a 37°C	G'' (mPa) a 37°C	G' (mPa) a 50°C	G'' (mPa) a 50°C
#1	6:0	33.8	197	116	589	332
#2	0:6	—	—	1.6	—	1.4
#3	3:3	33.8	19	24	21	28
#4	1:5	33.8	8.8	11	6.3	18
#5	2:4	33.8	12	21	7.7	14
#6	4:2	33.7	59	39	21	34
#7	5:1	33.7	62	37	40	44

La miscibilidad de polímeros amorfos, como la PVP y la PNIPAA, se suele poner de manifiesto con la aparición de una única transición vítrea en la mezcla (*Stoica y col.*, 2007). Para determinar la temperatura de transición vítrea (T_g) se acudió a la calorimetría diferencial de barrido. Aunque tanto la PVP como la PNIPAA muestran cambios en la capacidad calorífica que son fácilmente detectables en un primer barrido

aplicando la técnica convencional, para evitar una posible interferencia del agua residual se sometieron las muestras a un segundo barrido que permitió hacer una estimación más precisa de la T_g . La excelente estabilidad térmica de ambos polímeros hace poco previsible que se produzcan fenómenos de descomposición por calefacción en el intervalo de temperaturas estudiado. Los valores de T_g que se encontraron (167°C para PVP y 144°C para PNIPA) coinciden con los que están recogidos en la bibliografía (Kuckling y col., 2000; Nyamweya y Hoag, 2000). El análisis de los films resultantes de la desecación de dispersiones de mezclas de los dos polímeros puso de manifiesto la coexistencia de las T_g s características de cada componente, si bien el valor de la T_g de la PVP experimentó un leve incremento (figura 4.18). Los análisis por DSC de temperatura modulada (MTDSC) proporcionaron resultados similares. Esta última aproximación tiene la ventaja de que aporta información completa sobre el comportamiento térmico del sistema en un único barrido.

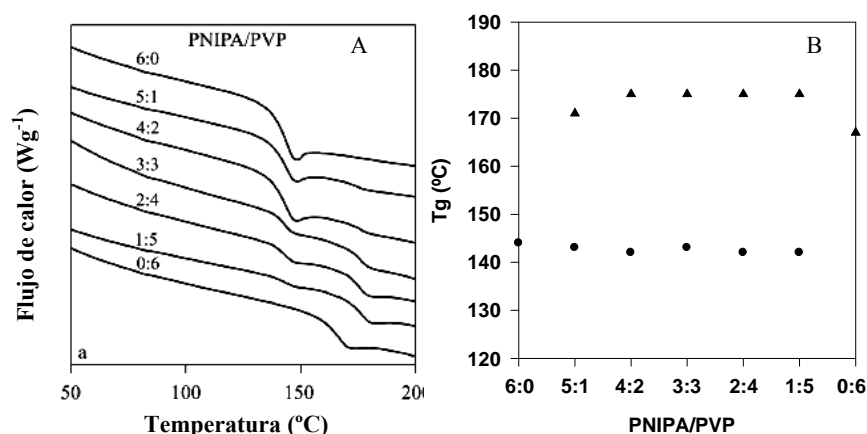


Figura 4.18 Registros de DSC (A) y valores de temperatura de transición vítrea T_g (B) de films de PNIPA:PVP obtenidos por desecación de las dispersiones.

Del análisis conjunto de los resultados de DSC, se deducen dos hechos relevantes desde el punto de vista de la miscibilidad de la PVP y la PNIPA: la persistencia de las T_g s de los dos componentes y un ligero incremento en la T_g de la PVP (de 167 a 171-175 $^\circ\text{C}$). Por lo tanto, aunque la miscibilidad de ambos polímeros es

muy limitada, a temperaturas superiores a la T_g de la PNIPA podrían establecerse enlaces por puentes de hidrógeno o asociaciones hidrofóbicas. Para contrastar esta hipótesis se acudió a la espectroscopía de infrarrojos. Los espectros FTIR de películas resultantes de la desecación de dispersiones de las mezclas no mostraron cambios significativos en las bandas características de ninguno de los polímeros (figura 4.19). En el espectro de la PNIPA, la banda I del grupo amido ($C=O$) aparece a 1650 cm^{-1} , la banda II ($N-H$) a 1544 cm^{-1} , y la banda de los metilos del grupo isopropilo a $1386-1367\text{ cm}^{-1}$ (Zhang y Peppas, 2001). No se observaron los picos característicos del grupo vinilo a $995-905\text{ cm}^{-1}$. Esto confirma que la PNIPA que se utilizó en la preparación de las mezclas no contiene monómero residual (Kim y col., 2003). A 1672 , 1425 , 1288 y 650 cm^{-1} se observaron los picos característicos de la PVP (Tan y col., 2001). Estos resultados prueban que no se producen interacciones relevantes entre la PNIPA y la PVP, debido probablemente a que los dos se comportan como aceptores de protones. Se trata por lo tanto de polímeros que, si bien son prácticamente inmiscibles, se comportan como compatibles en disolución.

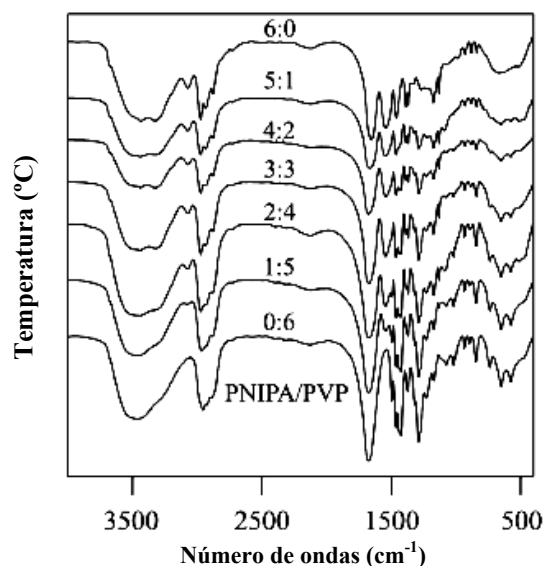


Figura 4.19 Espectro de FTIR de films de mezclas de PNIPA:PVP.

4.1.2.3. Estudio de las interacciones PNIPA-carbopol

Las mezclas PNIPA/carbopol mostraron un comportamiento muy diferente al de las mezclas PNIPA/PVP. Las dispersiones acuosas de Carbopol® 971P al 1% presentaron valores de G' y G'' prácticamente constantes en el intervalo de temperaturas estudiado y considerablemente superiores a los de las dispersiones de PNIPA de la misma concentración (figura 4.20). Los microgeles de Carbopol® 971P están constituidos por cadenas de ácido poliacrílico de alto peso molecular y muy poco reticuladas (conformación tipo red de pescar) en comparación con otras variedades como la 974P y la 934P (conformación tipo ovillo) (Lubrizol, 2002). Sus grupos ácido carboxílico (pK_a 4.5) están poco ionizados cuando se dispersan en agua, por lo que los microgeles se encuentran poco expandidos. Sin embargo, el entrecruzamiento de microgeles adyacentes dota de un carácter significativamente elástico a las dispersiones acuosa (Barreiro-Iglesias y col., 2001). Aunque los sistemas fueron macroscópicamente homogéneos, se observó una ligera turbidez que dificultó la determinación de la LCST. Sólo en la mezcla #6 (PNIPA:carbopol 4:2) se formó un precipitado al cabo de 24 horas.

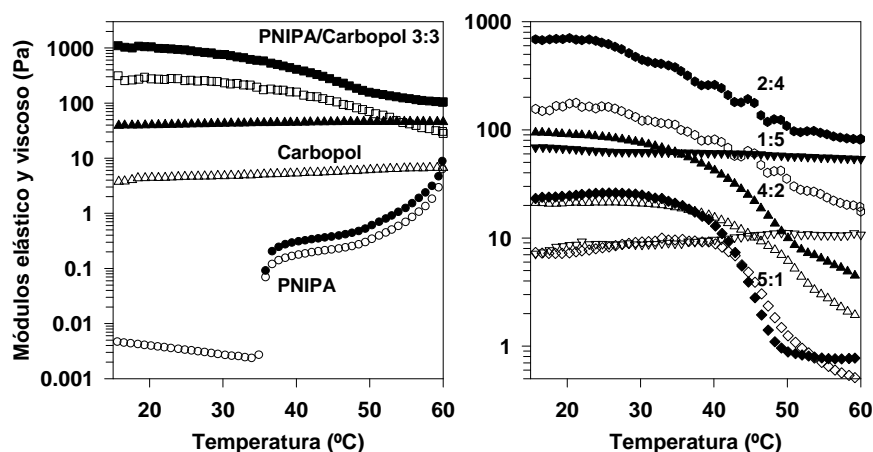


Figura 4.20 Influencia de la temperatura sobre los módulos elástico (G' , ●) y viscoso (G'' , ○) de dispersiones acuosas al 1% de PNIPA, carbopol o sus mezclas.

En los sistemas binarios PNIPA:carbopol se observó un interesante efecto sinérgico. A temperatura ambiente, las mezclas mostraron valores de G' y G'' más elevados que las dispersiones preparadas sólo con carbopol, observándose la sinergia máxima en las mezclas que contienen ambos componentes a partes iguales (Figura 4.20). Cuando se elevó la temperatura, los valores de G' y G'' de las mezclas mostraron un descenso progresivo, que contrasta con el comportamiento de las dispersiones de PNIPA solo, para las que se observó un incremento brusco. La sensibilidad a la temperatura fue mayor en las mezclas con los contenidos más elevados en PNIPA (Figura 4.20). Este comportamiento tiene su origen en el balance entre las interacciones de las cadenas de PNIPA con carbopol y consigo mismas. A temperatura ambiente, la PNIPA tiene un marcado carácter hidrofílico, que le permite interaccionar con los microgeles de carbopol mediante uniones entre el grupo amida y el grupo ácido carboxílico. De hecho, los desplazamientos en los espectros FTIR de los films del pico de absorción del grupo ácido carboxílico de 1714 cm^{-1} a 1735 cm^{-1} (PNIPA:carbopol 4:2) confirman el establecimiento de interacciones de esta naturaleza (Figura 4.21), que explican la sinergia reológica que se manifiesta en las dispersiones. El carbopol presenta una banda ancha a 1714 cm^{-1} que corresponde al carbonilo del grupo ácido carboxílico (Barreiro-Iglesias y col., 2002). El ensanchamiento de esta banda se ha atribuido a la diferenciación de los grupos carbonilo en dos poblaciones: la de los que están implicados en uniones por puentes de hidrógeno intra- e intermoleculares y la de los que se encuentran libres. La banda se desplaza hacia frecuencias de vibración más altas (1730 cm^{-1}) al aumentar la proporción de PNIPA en la mezcla (Figura 4.21); es decir a medida que se reducen los enlaces intramoleculares del carbopol y se forman nuevos enlaces con la PNIPA. Las interacciones hidrofóbicas entre los grupos isopropilo de las cadenas de PNIPA pueden jugar también un papel relevante a temperaturas superiores a la LCST, dando lugar al arrollamiento de las cadenas e incluso a la contracción de los microgeles de carbopol (Díez-Peña y col., 2002a, 2002b; Kokufuta y col., 1998). Esto explica la reducción progresiva de G' y G'' cuando la temperatura se incrementa.

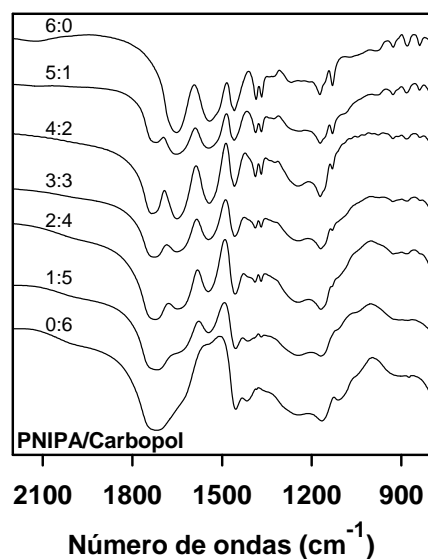


Figura 4.21 Espectros de FTIR de los films de mezclas binarias PNIPAA:carbopol.

La sensibilidad a los cambios de temperatura de los parámetros reológicos de las mezclas depende de la proporción de sus componentes. Teniendo en cuenta la masa molecular de las unidades repetidas de cada polímero, en la mezcla PNIPAA:carbopol 2:5 la relación molar grupos amida:grupos ácido carboxílico es 1:1. Por lo tanto en las mezclas #3 (PNIPAA:carbopol 3:3), #4 (PNIPAA:carbopol 1:5) y #5 (PNIPAA:carbopol 2:4) (Tabla 3.1) todos los grupos amida de la PNIPAA deben intervenir en enlaces con los grupos ácido carboxílico, quedando una parte de éstos últimos libre en el sistema. Como consecuencia de ello, estas mezclas son menos sensibles a la temperatura. Por el contrario, en las mezclas en las que los grupos amida se encuentran en exceso, #1 (PNIPAA:carbopol 6:0), #6 (PNIPAA:carbopol 4:2) y #7 (PNIPAA:carbopol 5:1) el colapso y la separación de fases resultan evidentes.

En la figura 4.22 se muestran los registros de DSC de los films de PNIPAA:carbopol. Los registros de MTDSC fueron muy similares. La T_g del carbopol se situó en 126°C. Dado que la T_g de la PNIPAA es 144°C, la aplicación de la ecuación de Gordon-Taylor (*Schneider*, 1999) lleva a predecir para las mezclas una única T_g

situada entre estos dos valores. Sin embargo, sólo la película que se preparó con la proporción más baja de PNIPA (#4, PNIPA:carbopol 1:5) mostró una única T_g a 130°C . En las películas de las mezclas PNIPA:carbopol 2:4 y 3:3 (#5 y #3) se observó una T_g adicional a una temperatura mucho más alta, dentro del intervalo $176\text{--}181^\circ\text{C}$. Cuando la proporción de PNIPA fue superior a la del carbopol (#1, #6 y #7) se manifestó una sola T_g por encima de la T_g de los dos polímeros integrantes de la mezcla (Figura 4.22).

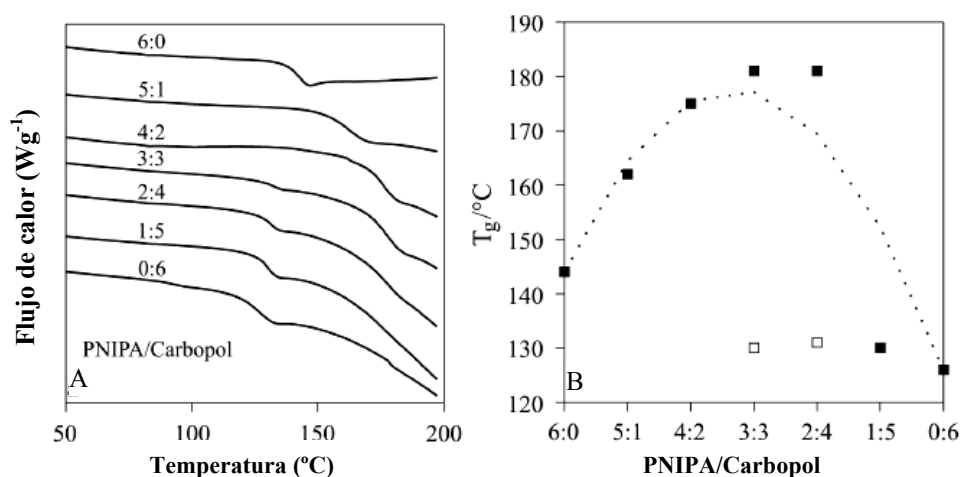


Figura 4.22 Registros de DSC (A) y valores T_g (B) de films de PNIPA:carbopol. La línea de puntos indica los valores de predichos por la ecuación de Gordon-Taylor modificada (ec. 3.5; $b = 9.3633$, error estándar 1.2967; 2.5 g.l., $r^2 = 0.8150$).

Los resultados anteriores indican que las interacciones PNIPA/carbopol contribuyen a incrementar la rigidez de los films. La representación gráfica de los valores de la T_g respecto de la composición de las mezclas muestra que la coexistencia de dos T_g s sólo se produce cuando los grupos ácido carboxílico se encuentran en exceso, lo que sugiere que el complejo carbopol-PNIPA no es miscible con el carbopol que se encuentra en exceso. Este comportamiento no se ajusta a las predicciones de la ecuación de Gordon-Taylor (ec. 3.4) y obliga a modificar la regla de aditividad para tener en cuenta la contribución de interacciones específicas (ec. 3.5). Se han descrito

distintas fórmulas de dependencia de la T_g respecto de la composición de las mezclas (cóncava, convexa o sigmoidea) en función de la naturaleza de los componentes (Penzel y col, 1997). Con mezclas en las que se establecen puentes de hidrógeno, como es el caso de las constituidas por carbopol y PNIPA, se han encontrado importantes desviaciones de los modelos clásicos (Garay y col., 1997; Schneider, 1999, Qipeng y Zhenhai, 2000). Las desviaciones positivas (con respecto al valor predicho por simple aditividad) de la T_g sugieren la formación de un entramado más rígido debido a las interacciones atractivas entre los componentes, mientras que las desviaciones negativas tienen su origen en repulsiones entre las cadenas de los polímeros (Schneider y col., 1997; Qipeng y Zhenhai, 2000).

4.1.2.4. Preparación y caracterización de pelets matriciales de CMF con PNIPA y PVP

A la vista de estos resultados, la incorporación conjunta de PNIPA y PVP o de PNIPA y carbopol a las masas de CMF podría dotar a los pelets de prestaciones peculiares en cuanto a capacidad de control de la liberación de fármacos hidrosolubles. No obstante, la elevada viscoelasticidad de las dispersiones de PNIPA:carbopol representó un serio inconveniente para llevar a cabo la extrusión-esferonización e impidió obtener pelets. Por el contrario, las dispersiones de PVP 25, PVP 30 y PNIPA no mostraron componente elástico a temperatura ambiente, incluso cuando la concentración de polímero fue tan elevada como el 20% (figura 4.23). En consecuencia, la siguiente etapa del trabajo se centró exclusivamente en las mezclas PNIPA:PVP.

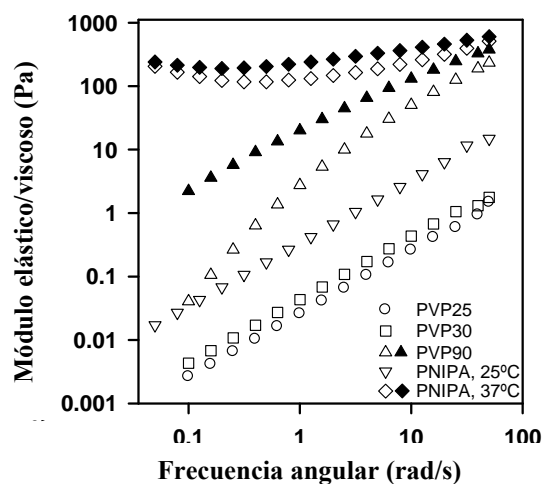


Figura 4.23 Módulo elástico (G' , \bullet) y viscoso (G'' , \circ) de dispersiones acuosas de PVP y PNIPA al 20% w/v.

Mezclas de CMF con PVP o PNIPA se humectaron con agua y se evaluó su comportamiento reológico. En la Figura 4.24 se muestran los perfiles de consistencia de las masas humectadas que contienen CMF al 70%. Los valores de torsión media de las masas preparadas con PVP 25 y PVP 30 (0.20 y 0.22 Nm, respectivamente) fueron mucho más bajos que los de las masas obtenidas con PVP 90 (3.0 Nm). La incorporación conjunta de PVP 30 y PNIPA (cada uno de los polímeros al 15%) dio lugar a valores de torsión media ligeramente más altos que los obtenidos con la PVP 30, pero sensiblemente inferiores a los de las masas a las que se incorporó PVP 90. Como las masas preparadas con PVP 25 o con PVP 30 mostraron un comportamiento reológico similar, el estudio se prosiguió sólo con esta última variedad.

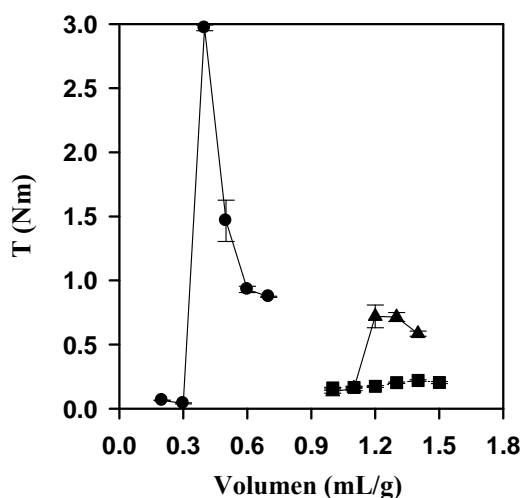


Figura 4.24 Torsión media de masas humectadas de CMF:PVP 30 (70:30, ■), CMF:PVP90 (70:30, ●) y CMF: PNIPA: PVP 30 (70:15:15, ▲).

Al igual que en el caso de las mezclas de CMF y PVP, el volumen de líquido de humectación que condujo a la formación de pelets a partir de las masas humectadas que también incorporaron PNIPA resultó ser mucho menor (0.6-0.7 mL/g) que el que proporciona la máxima consistencia. Es importante destacar que la presencia de PNIPA en las mezclas de CMF-PVP30 en proporciones relativamente altas (hasta un 15%) no alteró la plasticidad de las masas humectadas y, consecuentemente, el proceso de extrusión transcurrió con facilidad. Este comportamiento se explica por la elasticidad prácticamente nula de las dispersiones de PNIPA a temperatura ambiente y por la compatibilidad de este polímero con la PVP en medio acuoso. Además, PNIPA se comporta como un aglutinante que permite obtener pelets incluso en ausencia de PVP.

Las masas preparadas con un contenido en CMF de sólo el 40%, PNIPA en proporciones altas (20% PVP + 20% PNIPA, o 40% PNIPA) y teofilina al 20%, resultaron muy difíciles de procesar por extrusión mecánica. A estas masas se les aplicó un procedimiento de granulación manual y, a continuación, los gránulos se sometieron a esferonización procediendo de la misma manera que con los pelets (códigos GP20N20 y GP0N40 en tabla 3.4, Tabla 4.10).

En las tablas 4.10 y 4.11 se recogen las propiedades granulométricas, reológicas y microestructurales de los pelets (distribución de tamaños en figuras A21 y A22). Todos ellos mostraron una forma sensiblemente esférica, con un tamaño próximo a 1 mm, y una resistencia mecánica suficiente para que no se produzcan pérdidas de peso apreciables por friabilidad. La forma de los gránulos fue un poco más irregular. La distribución de tamaños más dispersa y los valores más bajos de índice de circularidad de los gránulos preparados con 20% PVP y 20% PNIPA justifican sus propiedades de flujo más deficientes (compresibilidad 14%). En lo que se refiere a la distribución de tamaños (figuras A21 a A22; datos en tablas A35-A41) es interesante destacar que los mejores resultados se obtuvieron cuando se hizo el ajuste a una distribución logarítmica unimodal.

En la bibliografía se encuentran numerosas referencias a la transformación de teofilina anhidra en teofilina monohidrato en formulaciones que contienen CMC (*Herman y col.*, 1988). Para detectar posibles modificaciones estructurales derivadas del proceso de preparación, los pelets y los gránulos se analizaron por difracción de rayos X. Todas las formulaciones mostraron los picos de difracción característicos de la CMF a 15 y 22.6 °2θ, y de la teofilina anhidra a 7, 12 y 25 °2θ (Figura 4.25). Esto indica que el procedimiento de preparación de los pelets no induce la formación de teofilina monohidrato, lo que tiene una indudable importancia puesto que un cambio en la solvatación del fármaco puede alterar notablemente su perfil de cesión y, consecuentemente, su biodisponibilidad (*Airaksinen y col.*, 2003). La PVP podría jugar un papel importante en el mantenimiento de la forma anhidra durante la preparación de los pelets y los gránulos puesto, que por su alta hidrofilia puede competir con el fármaco por el agua durante la granulación por vía húmeda (*Kesavan y Peck*, 1996). La dependencia de la hidrofilia de la PNIPA respecto de la temperatura también puede contribuir a este efecto estabilizante, protegiendo el fármaco anhidro frente a la hidratación durante la granulación y contribuyendo a la eliminación del agua durante el secado.

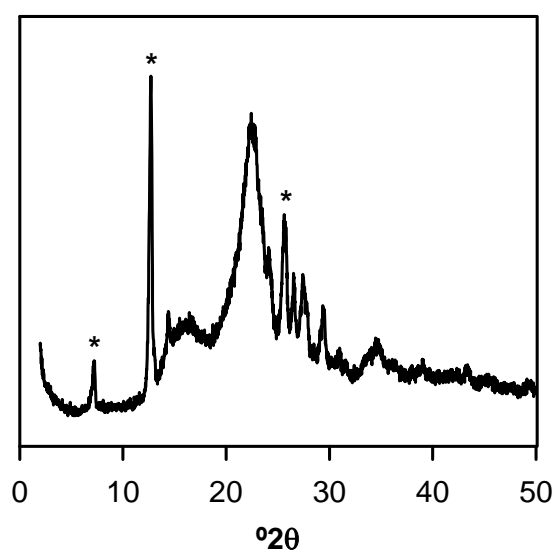


Figura 4.25 Diagrama de difracción de rayos X de la formulación EP19N16, en el que se observan los picos característicos de la teofilina anhidra (*).

Tabla 4.10 Valor medio (entre paréntesis; desviación estándar geométrica) de los parámetros utilizados en la caracterización granulométrica y reológica de los pelets (códigos en la Tabla 3.4.).

Formulación	Tamaño medio de partícula (μm)	Circularidad	Friabilidad (%)	Compresibilidad (%)
EN2A	992 (2.20)	0.93 (0.04)	≈ 0	6.3 (0.7)
EP20N0	1359 (2.46)	0.95 (0.03)	≈ 0	3.8 (0.9)
EP24N0	818 (2.28)	0.91 (0.05)	≈ 0	4.6 (0.7)
EP0N24	1027 (2.30)	0.91 (0.08)	≈ 0	4.9 (0.8)
EP22N4	835 (2.26)	0.94 (0.06)	≈ 0	5.0 (2.1)
EP22N8	878 (2.33)	0.88 (0.16)	≈ 0	4.5 (1.2)
EP20N12	1024 (2.42)	0.91 (0.07)	≈ 0	5.6 (1.6)
EP19N16	1206 (2.47)	0.94 (0.04)	≈ 0	2.9 (0.5)
GP20N20	1144 (2.65)	0.68 (0.15)	0.96	14 (3.7)
GP0N40	759 (2.65)	0.86 (0.12)	0.27	4.0 (1.5)

Teniendo en cuenta la incidencia potencial de las características microestructurales de los pelets sobre la velocidad de cesión de los fármacos, se ha dedicado una considerable atención a las posibles diferencias en porosidad que pudieran presentar las formulaciones preparadas con un mayor contenido en PNIPA. En general, el efecto de la PNIPA fue poco relevante (Tabla 4.11). En el apéndice se recogen la distribución acumulada de tamaños de poro (Figura A30).

Tabla 4.11 Valor medio (desviación estándar entre paréntesis) de los parámetros utilizados en la caracterización microestructural de los pelets de las formulaciones que se indican.

Formulación	Porosidad (%)	Diámetro medio de poro (μm)
EP24N0	23.28	0.111
EP19N16	23.21	0.108

Aunque la solubilidad de la teofilina es prácticamente independiente del pH (*Desmidt y col.*, 1986), la presencia de grupos amina, protonizables a pH ácido, en la estructura de la PVP y la PNIPA (*Mika y Childs*, 1999) sugirió la conveniencia de evaluar la cesión en agua y en HCl 0.1 M. El efecto del pH del medio resultó ser irrelevante, por lo que se puede afirmar que los cambios en el grado de ionización de los polímeros no producen afectan significativamente a la cesión. En la figura 4.26 se muestran los perfiles de disolución de teofilina en agua obtenidos con algunas de las formulaciones.

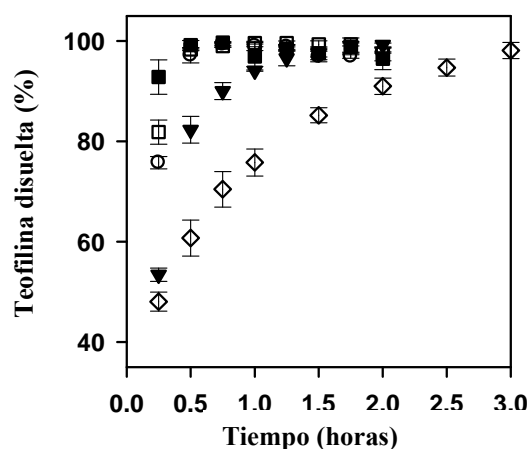


Figura 4.26 Perfiles de liberación de teofilina en agua a partir de las formulaciones en pelets EP24N0 (○), EP0N24 (□), EP22N8 (■), EP19N16 (▼) y en gránulos GP0N40 (◇).

La cesión a partir de los pelets preparados sólo con PVP o PNIPa fue muy rápida (Figura 4.26). Los pelets que incorporaron conjuntamente PVP y PNIPa en la proporción más alta compatible con el proceso de extrusión-esferonización (15.6%) retrasaron ligeramente la cesión del fármaco, extendiendo el proceso hasta una hora. Este hecho puede estar relacionado con la baja proporción de poros de tamaño superior a 4 μm y con la mayor capacidad gelificante de esta mezcla PNIPa-PVP. Se ha encontrado para pelets de CMC y carbopol que los poros de tamaño comprendido entre 1 y 15 μm juegan un papel muy relevante en el control de la cesión de los fármacos cuando el contenido en polímeros hidrofílicos es elevado (Gómez-Carracedo y col, 2007; 2008). Sólo cuando se alcanzaron proporciones más altas de PNIPa (hasta el 40%), efectuando una granulación manual se logró prolongar la cesión hasta cerca de 3 horas, por un mecanismo controlado por difusión como se deduce del buen ajuste del perfil a la cinética de raíz cuadrada ($r^2 = 0.98$). El efecto *burst* que se observó con todas las formulaciones tiene su origen en la rápida disolución de las partículas de fármaco ubicadas en las proximidades de la superficie. La alta porosidad de las formulaciones facilita la penetración del medio de disolución; sin embargo, la hidratación de la PVP

tiene como consecuencia que la viscosidad del medio a través del que difunde el fármaco dentro del entramado de la matriz se incremente, mientras que la PNIPA se comporta como una sustancia viscoelástica e hidrofóbica a 37°C. En consecuencia, la PVP y la PNIPA desempeñan un papel complementario en el control del proceso, de manera que las formulaciones que combinan los dos polímeros presentan una cesión más lenta, que puede resultar muy útil si la solubilidad de los fármacos es media o alta.

4.1.2.5. Preparación y caracterización de comprimidos de pelets matriciales

- Compresión

Con el fin de delimitar las posibilidades que ofrece la aplicación de una etapa de compresión para modular los perfiles de liberación de fármaco, se prepararon comprimidos con los pelets que se elaboraron con los contenidos más altos en PVP, PNIPA y mezcla PVP-PNIPA. Los perfiles fuerza de compresión vs. desplazamiento fueron muy similares entre sí (en la figura 4.27 se muestra el correspondiente a la formulación EP19N16) y su análisis utilizando el modelo de Heckel (figura 4.28 y tabla 4.12) indica que, en todos los casos, la compactación se produce principalmente por reordenamiento y deformación de las partículas y que la recuperación elástica, una vez que los comprimidos se expulsan de la matriz, es prácticamente nula. Los comprimidos presentaron una resistencia a la fractura muy elevada (> 60N).

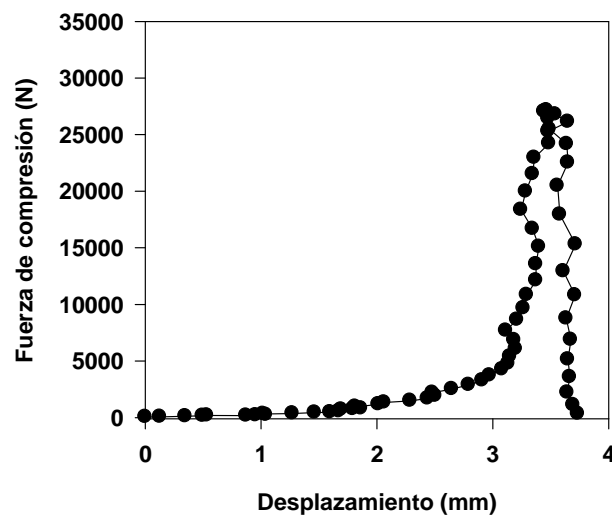


Figura 4.27 Perfil fuerza vs. desplazamiento obtenido durante la compresión de pelets de CMF y mezcla PVP-PNIPA (formulación EP19N16).

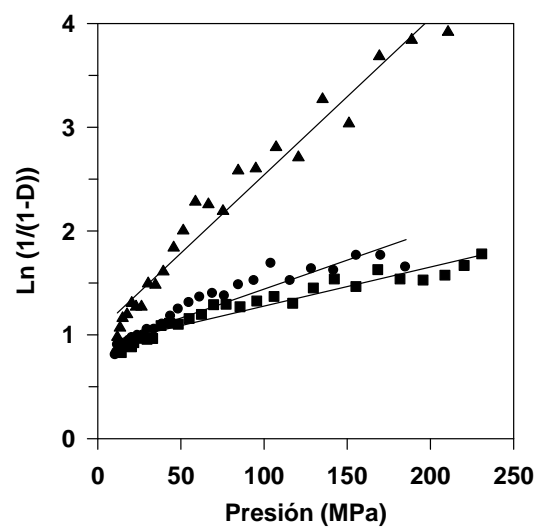


Figura 4.28 Evolución del valor inverso de la porosidad a medida que se incrementa la presión durante la compresión de pelets de CMF y PVP (EP24N0, ■), CMF y PNIPA (EP0N24, ▲) y CMF y mezcla PVP-PNIPA (EP19N16, ●).

Tabla 4.12 Fuerza de compresión aplicada y presión media de deformación de las distintas formulaciones en comprimidos.

Formulación	Fuerza de compresión (N)	Py (MPa)
EP0N24	19000 (700)	179
EP24N0	16000 (500)	210
EP19N16	25000 (900)	66

En la figura 4.29 se muestra la superficie externa de dos comprimidos. Su apariencia confirma que los pelets sufren deformación plástica por efecto de la compresión.

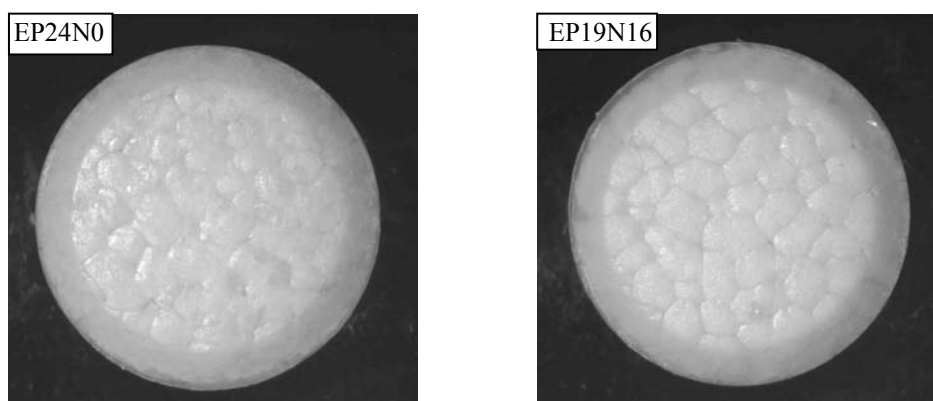


Figura 4.29 Fotografías de la superficie de comprimidos elaborados con pelets de CMF y PVP (EP24N0) y CMF y mezcla PVP-PNIPA (EP19N16).

- Disolución

Los comprimidos que mantuvieron su integridad en el medio de disolución durante un tiempo más prolongado fueron los obtenidos a partir de pelets elaborados con la mezcla de PVP-PNIPA. Las restantes formulaciones se disgregaron en menos de una hora. También se observaron diferencias muy acusadas en los perfiles de cesión de teofilina (figura 4.30, datos en tablas A42-A45).

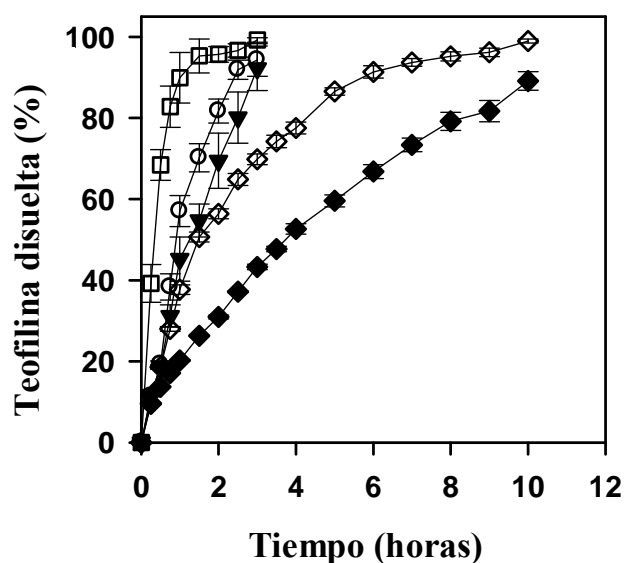


Figura 4.30 Perfiles de cesión de teofilina en agua a partir de comprimidos elaborados con pelets de CMF y PVP (EP24N0, ○), CMF y PNIPA (EP0N24, □) y CMF y mezcla PVP-PNIPA (EP19N16, ▼) o con gránulos de CMF y mezcla PVP-PNIPA (GP20N20, ◆) o CMF y PNIPA (GP0N40, ◇).

La velocidad de cesión a partir de los comprimidos fue, en todos os casos, notablemente inferior a la observada con los pelets y los gránulos individualizados. El efecto *burst* se redujo considerablemente. Los comprimidos de pelets elaborados con mezcla PNIPA-PVP (EP19N16) dieron lugar a una cesión más lenta que los obtenidos a partir de pelets elaborados con PVP sola o con PNIPA (Tabla 4.13).

Tabla 4.13 Eficacia de disolución (entre paréntesis, desviación estándar) y parámetros del ajuste a la ecuación 3.9 de los perfiles de cesión de teofilina a partir de comprimidos elaborados con las formulaciones que se indican.

Formulación	ED _{0-180 min}	<i>n</i>	<i>K</i> (min ⁻ⁿ)	<i>r</i> ²
EP0N24	0.839 (0.056)	0.50	3.18	0.91
EP24N0	0.651 (0.001)	0.89	1.11	0.95
EP19N16	0.602 (0.022)	1.00	0.48	0.98
GP20N20	0.628 (0.008)	0.63	1.62	0.99
GP0N40	0.559 (0.014)	0.59	2.80	0.94

Es previsible que la elevada porosidad inicial y la incorporación del polímero en proporciones altas contribuyan a que, por efecto de la compresión, se reduzcan los espacios inter- e intrapelets y se cree una estructura matricial continua. Al igual que en los pelets, el papel de la PVP y la PNIPA en los comprimidos cuando entran en contacto con el agua debe ser complementario. La gelificación de la PVP, de carácter marcadamente hidrofílico, incrementa la viscosidad en el microentorno a través del que tiene que difundir el fármaco, retrasándose así la cesión (*Varshosaz y col.*, 1997). Por su parte a 37°C, la PNIPA se comporta como una sustancia hidrofóbica que retarda la penetración de agua en la formulación (*Eeckman y col.*, 2002). Este efecto será tanto más intenso cuanto menor sea la porosidad y, por lo tanto, menor la probabilidad de que el agua acceda al interior del comprimido por mecanismos que eviten el contacto con el polímero. Ello justifica que el efecto retardante de la cesión de la PNIPA sea más importante en el caso de los comprimidos que en el de los pelets. Además, la combinación de PVP y PNIPA permite obtener perfiles de orden cero (tabla 4.14). Este comportamiento sugiere un cambio en el mecanismo de cesión con respecto a los comprimidos elaborados con pelets que contienen sólo PVP, en los que la cesión es principalmente difusional. La incorporación de PNIPA junto con PVP tiene como consecuencia que la cesión se produzca mayoritariamente por un mecanismo de erosión (*Pérez-Marcos y col.*, 1991), con lo que la cinética de la liberación vendrá determinada por la velocidad con la que se produce la disolución de los polímeros y el desgaste superficial del comprimido.

4.2. PELETS DE MATRIZ RETICULADA

4.2.1. Preparación

Los éteres de celulosa cuentan con numerosas aplicaciones en el campo de la tecnología farmacéutica, en especial como componentes de formas de dosificación sólidas. Sin embargo, la información con que se cuenta acerca de su utilidad en la preparación de pelets por extrusión-esferonización es limitada. La mayor parte de los estudios se han centrado en variedades de hidroxipropil celulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC) que, al entrar en contacto con el agua, hincham ligeramente pero ni se disuelven, ni gelifican (*Kleinebudde y col.*, 1993). En cambio, las variedades hidrosolubles interaccionan con el agua actuando como aglutinantes y dotan a las masas de CMC de una elevada plasticidad (*Gouldson y Deasy*, 1997; *Law y Deasy*, 1998). A medida que se incrementa la proporción de polímero, aumenta el número de puentes de unión y la resistencia mecánica de los pelets (*Agrawal y col.*, 2004). Por encima de una proporción crítica, la masa adquiere una marcada elasticidad que dificulta la esferonización de las partículas extruídas. Para atenuar este problema se ha propuesto el empleo de alcohol isopropílico como líquido de humectación (*Chatlapalli y Rohera*, 1998). Hasta el momento no se ha estudiado el efecto de la incorporación de éteres de celulosa sobre el comportamiento de las masas humectadas de CMF ni sobre las características de los pelets resultantes de su extrusión-esferonización. Tomando como punto de partida estos hechos, esta fase del trabajo se desarrolló en las etapas siguientes:

- evaluación de la efectividad de la hidroxipropil celulosa (HPC) y de la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) con grados de sustitución medio y alto como aglutinantes de masas de CMF;

- puesta a punto un procedimiento para reticular la HPC y la HPMC en el seno de los pelets con el fin de mejorar su capacidad de control de la cesión. Como agente reticulante se seleccionó el etilenglicol diglicidiléter (EGDE), un compuesto diepóxido de baja toxicidad y reconocida eficacia para reaccionar en medio alcalino con grupos hidroxilo y establecer enlaces químicos entre cadenas de éteres de celulosa (*Rodríguez*

y col., 2003). Como líquido de humectación se utilizaron mezclas de alcohol isopropílico y disolución diluida de NaOH.

4.2.1.1. Optimización de las condiciones de reticulación de éteres de celulosa con EGDE

Las dispersiones de HPMC E4M al 3% recién mezcladas con EGDE al 10% mostraron un comportamiento predominantemente viscoso. La calefacción sobre el plato Peltier a 40°C desencadenó la reticulación de las cadenas del éter de celulosa que se puso de manifiesto por el marcado incremento de ambos módulo, en particular el elástico, que a partir de los 30 minutos supera al viscoso (Figura 4.31). Aunque la reacción transcurre de manera relativamente lenta en estas condiciones debido a la baja concentración de NaOH, es previsible que al secar los pelets a 40°C durante 24 horas el proceso de reticulación se complete.

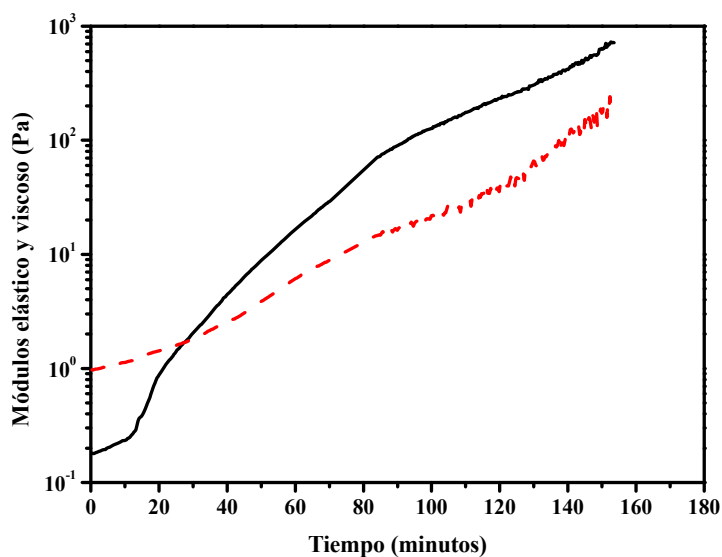


Figura 4.31 Evolución de los módulos elástico (G' , —) y viscoso (G'' , ---) de disoluciones de HPMC E4M al 3% con EGDE al 10% en medio NaOH 0.05M a 40°C.

4.2.1.2. Extrusión-esferonización de masas de CMF y éteres de celulosa

Se prepararon masas con un 20% de teofilina y proporciones variables de CMF y HPC de baja viscosidad (HPC-L, hasta un 35%) o de viscosidad media (HPC-M, hasta un 40%) o HPMC de viscosidad media (HPMC E4M, hasta un 60%) (Tabla 3.5). La capacidad gelificante de los éteres de celulosa hizo necesario la utilización de alcohol isopropílico en el líquido de humectación para incorporarlos en proporciones altas. Procediendo de esta manera, todas las masas resultaron aptas para la extrusión. El material extruído se sometió a esferonización durante un tiempo comprendido entre 10 y 30 minutos. Todas las variedades de HPC y HPMC ensayadas se comportaron como aglutinantes eficaces, que dieron lugar a la formación de pelets con buenas propiedades mecánicas.

4.2.2. Caracterización

En la Tabla 4.14 se muestran los valores medios de factor de forma y de diámetro de Feret de cada una de las formulaciones. Los pelets más irregulares se obtuvieron cuando se utilizó HPC-M o HPMC debido a que en estos casos las porciones de material extruído tienden a mantener la forma cilíndrica tras el proceso de esferonización. Esto explica que el diámetro medio de Feret sea ligeramente superior a la abertura de malla del extrusor. Se observó además que, para una proporción determinada de HPC-M o HPMC, el tamaño de los pelets se incrementa a medida que aumenta el volumen de líquido de humectación. La formulación M7 se descartó, para posteriores estudios, por la excesiva tendencia a la agregación que mostraron las partículas de material extruído.

Tabla 4.14 Factor de forma y diámetro de Feret de los pelets de CMF que contienen HPC-L, HPC-M o HPMC. Valor medio. Entre paréntesis, desviación estándar (n=600).

Código	Factor de forma	Diámetro medio de Feret (μm)
M0	0.889 (0.102)	1206 (232)
Formulaciones con HPC-L		
M1x	0.848 (0.099)	1363 (3083)
M2x	0.847 (0.107)	1387 (304)
Formulaciones con HPC-M		
M4x	0.787 (0.108)	1365 (317)
M5x	0.797 (0.115)	1276 (347)
M6	0.796 (0.119)	1303 (416)
Formulaciones con HPMC		
M8	0.757 (0.126)	1208 (325)
M9	0.692 (0.114)	1380 (346)
M10	0.766 (0.118)	1145 (320)
M11x	0.763 (0.123)	1100 (421)
M12x	0.744 (0.118)	1083 (459)
M13x	0.764 (0.118)	1172 (337)
M14x	0.734 (0.110)	1125.2 (314.9)
M15	0.720 (0.121)	1068.2 (313)
M16	0.695 (0.115)	1047 (314)

x indica que se incorporó agente reticulante.

Las formulaciones M9 y M16, elaboradas con las proporciones más altas de líquido de humectación, presentaron valores de circularidad sensiblemente inferiores a los de las restantes.

En la figura 4.32 se muestran los perfiles de cesión de teofilina obtenidos con los pelets elaborados con HPC-L. Al entrar en contacto con el medio, los pelets absorbieron agua, hincharon, se agregaron temporalmente y, finalmente, se disgregaron. La cesión se completó en poco más de 15 minutos, al igual que ocurrió con los pelets matriciales preparados con PVP 30 (figura 4.14). La capacidad gelificante relativamente baja de la variedad de HPC y la dificultad que supone el reducido tamaño de sus cadenas para la reticulación justifican estos resultados.

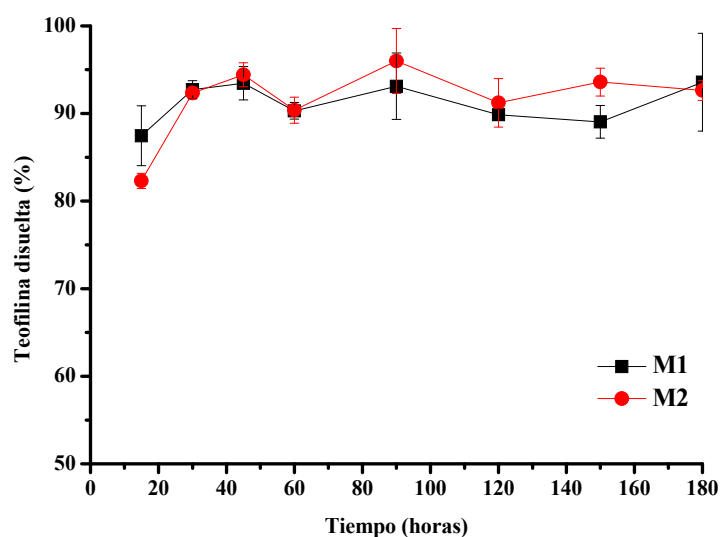


Figura 4.32 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets elaborados con HPC-L.

Los perfiles de cesión de los pelets que se elaboraron con HPC-M mostraron un efecto *burst* muy marcado -en torno al 50% de la dosis se liberó en los primeros 15 minutos- seguido de una etapa más lenta que se prolongó hasta los 90 minutos (Figura 4.33). Esta variedad de HPC tiene una capacidad viscosizante sensiblemente superior a la de la HPC-L y, por lo tanto, una vez hidratada, puede formar una capa de gel de consistencia mayor y con capacidad para ralentizar más eficazmente la difusión de la teofilina. El efecto *burst* se justifica por la necesidad de que transcurra algún tiempo antes de que las cadenas de HPC-M, libres o reticuladas, se hidraten y formen una barrera eficaz frente a la difusión. Con esta variedad no se pudieron ensayar proporciones superiores al 40% por la excesiva adhesividad que comunica a las masas humectadas incluso cuando se utiliza alcohol isopropílico como líquido de humectación. La reticulación no modificó apreciablemente el perfil de cesión.

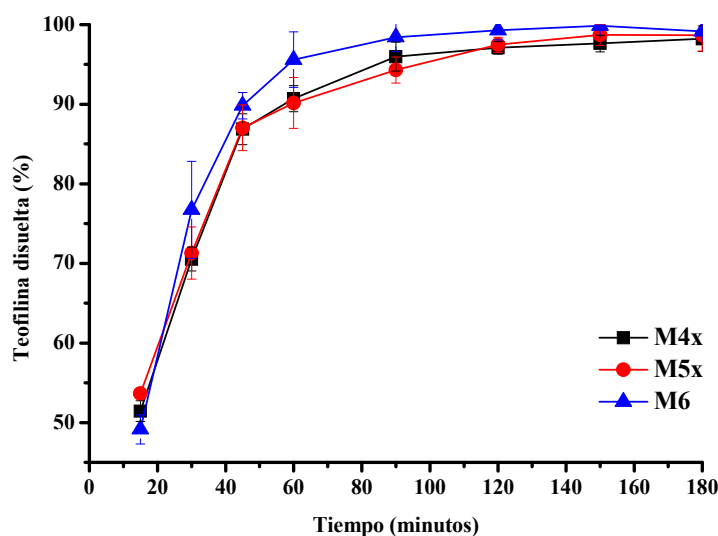


Figura 4.33 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets elaborados con HPC-M no reticulados y reticulados (x).

Los pelets elaborados con HPMC E4M fueron los que mostraron un control más eficaz de la liberación (Figuras 4.34 y 4.35), sin duda como consecuencia de la capacidad gelificante de las cadenas libres de este polímero (muy superior a la de las HPC) y de la especial facilidad con que se produce su reticulación con EGDE.

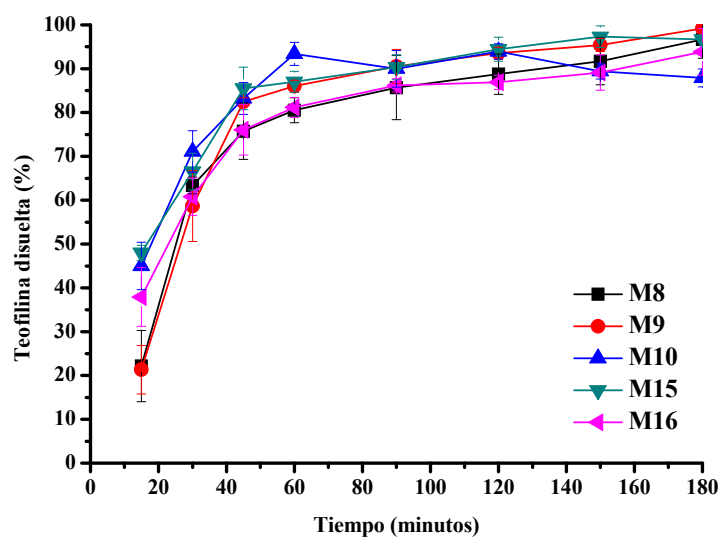


Figura 4.34 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets elaborados con HPMC y no sometidos a reticulación.

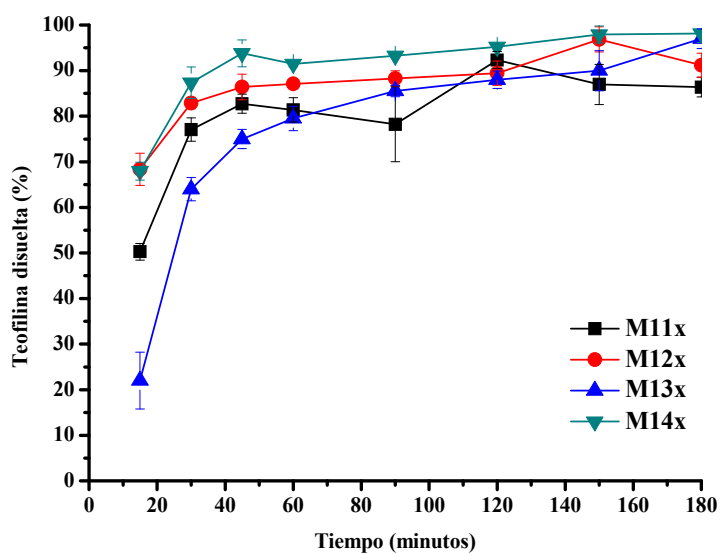


Figura 4.35 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets elaborados con HPMC sometidos a reticulación.

En la tabla 4.15 se muestran los valores de eficacia de disolución entre 0 y 120 minutos y la constante de velocidad de cesión obtenida utilizando el modelo de Higuchi. Este último parámetro sólo se pudo estimar cuando la cesión fue suficientemente lenta para disponer de un número suficiente de puntos de muestreo.

Tabla 4.15 Eficacia de disolución de teofilina (0-120 min) a partir de pelets elaborados con HPMC y parámetros del ajuste a la cinética de raíz cuadrada ($r > 0.92$).

Formulación	E.D.	K_H ($\text{min}^{-0.5}$)
M8	0.524 (0.016)	15.0849
M9	0.515 (0.016)	17.3515
M10	0.592 (0.077)	10.0730
M11x	0.585 (0.036)	-
M12x	0.640 (0.017)	-
M13x	0.625 (0.001)	15.0849
M14x	0.632 (0.009)	-
M15	0.562 (0.019)	10.7483
M16	0.555 (0.011)	11.4716

4.3. PELETS RECUBIERTOS POR FOTOPOLIMERIZACIÓN *IN SITU* DE MONÓMEROS

4.3.1. Formación de las cubiertas

Como tercera aproximación para dotar a los pelets de capacidad para controlar el proceso de cesión, se abordó la puesta a punto de una técnica de recubrimiento para sintetizar los polímeros constituyentes de la cubierta sobre la propia superficie de los pelets. Se partió de pelets núcleo elaborados por extrusión-esferonización y de una disolución de monómeros que se dispersó sobre la superficie de los pelets y se sometió a irradiación con luz ultravioleta a 366 nm para desencadenar un rápido proceso de polimerización. Como agente iniciador de la fotopolimerización se seleccionó el Irgacure® 2959, de compatibilidad celular reconocida (*Williams y col.*, 2005). Por lo tanto, en el supuesto de que quedase una pequeña cantidad remanente de iniciador tras el proceso de fotopolimerización, la seguridad de la formulación no se vería comprometida. A continuación se describen los resultados obtenidos cuando se adaptó este procedimiento a la obtención de cubiertas sensibles a la temperatura, partiendo de NIPA, y sensibles a cambios de pH, utilizando monómeros acrílicos. En ambos casos, también se evaluó la posibilidad de dotar a las cubiertas de una estructura tipo hidrogel efectuando la polimerización en presencia de un agente reticulante.

4.3.1.2. Cubiertas de PNIPA

Para preparar las cubiertas, se disolvieron NIPA en forma monomérica y agente reticulante BIS, junto con Irgacure® 2959, en medio etanol:agua 50:50. Aunque es posible llevar a cabo la fotopolimerización en agua, se utilizó la mezcla hidroalcohólica para favorecer el secado de la película recién una vez formada y antes de proceder a una nueva aplicación de disolución de monómeros. De esta manera se evita que los pelets se aglomeren y se reduce el riesgo de que el fármaco se disuelva y migre hacia la superficie. Para establecer el tiempo de irradiación necesario para que se complete la polimerización, se monitorizaron los cambios en los módulos de

almacenamiento (G') y de pérdida (G'') de disoluciones de monómeros sometidas a irradiación a 365 nm (Figura 4.36). Antes de proceder a la irradiación, las disoluciones presentaron valores muy bajos de ambos módulos, que son característicos de líquidos poco viscosos y fácilmente dispersables en pequeñas gotas. La luz ultravioleta provocó un rápido incremento de G' y G'' , que alcanzó hasta siete órdenes de magnitud, estabilizándose su valor en pocos minutos. Por lo tanto, la formación del hidrogel conduce a que el sistema adquiera una elevada consistencia.

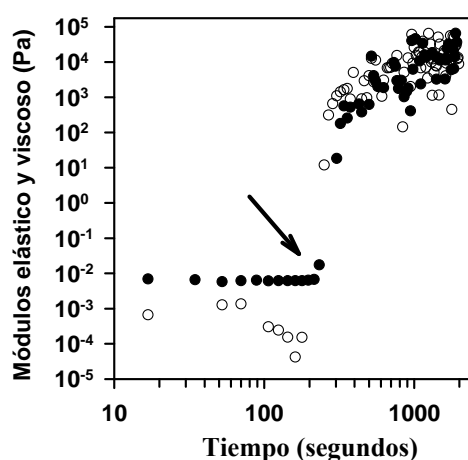


Figura 4.36 Evolución de los módulos elástico (G' , \circ) y viscoso (G'' , \bullet) durante el proceso de fotopolimerización de NIPA (25%), BIS (2.5%) e Irgacure 2959 (2.5%) en medio etanol:agua 50:50 v/v a 25°C. La flecha indica el momento en el que se comienza a irradiar con luz ultravioleta de 366 nm.

Los análisis FT-IR de los hidrogeles mostraron un marcado descenso de la intensidad relativa de las bandas características de los dobles enlaces $-C=C$ centradas en 1323 y 1380 cm^{-1} (Figura 4.37), lo que confirma que el proceso de polimerización ha transcurrido con un elevado rendimiento (Oral y Peppas, 2004). A la vista de estos resultados, un tiempo de 10 minutos es suficiente para asegurar la completa fotopolimerización de NIPA (20% p/p) y BIS (5-6.5% p/p) en disolución hasta una profundidad de 500 μm . Las películas resultantes mantienen la capacidad de los hidrogeles de PNIPA para experimentar transiciones reversibles de volumen en

respuesta a cambios de temperatura, como lo prueba el hecho de que el diámetro de un disco de este material a 37°C es aproximadamente la mitad del que presenta a 20°C.

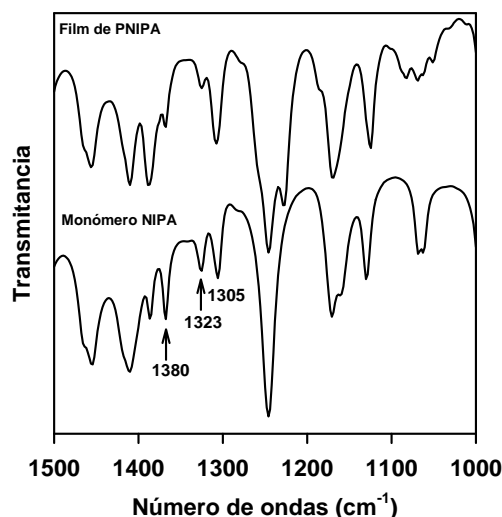


Figura 4.37 Espectros de FT-IR del monómero NIPA y de un film de hidrogel formado irradiando durante 10 minutos a 25°C una disolución en etanol:agua 50:50 v/v de NIPA (25%), BIS (2.5%) e Irgacure 2959 (2.5%).

La formación de las cubiertas sobre la superficie de los pelets se desarrolló en las siguientes etapas: *i*) pulverización de la disolución de monómeros (2 ml) sobre los pelets (6 gramos) sometidos a vibración mecánica; y *ii*) irradiación inmediata de los pelets usando una lámpara UV a 366 nm durante 20 min para asegurar una completa copolimerización. Cada formulación requirió entre 4 y 8 sesiones de recubrimiento. La mayor parte de los procedimientos de fotopolimerización que se encuentran descritos en la bibliografía transcurren en atmósfera de nitrógeno para evitar que el oxígeno destruya los radicales libres (Scherzer y col., 2005). En nuestro caso, el proceso de recubrimiento se llevó a cabo en contacto con el aire para evaluar su eficacia en las condiciones más adversas, con el ánimo de hacer el proceso lo más sencillo que sea posible. Los resultados obtenidos indican que la polimerización se desarrolló eficazmente incluso en atmósfera de aire dando lugar de manera reproducible a la formación de capas de hidrogel. Por lo tanto, las condiciones de fotopolimerización

seleccionadas -en términos de desarrollo experimental, energía y longitud de onda de la fuente de luz ultravioleta y concentraciones de fotoiniciador y NIPA- proporcionan una concentración de radicales libres primarios en la superficie de los pelets que es suficiente para superar el efecto inhibitorio del oxígeno y formar capas de PNIPA.

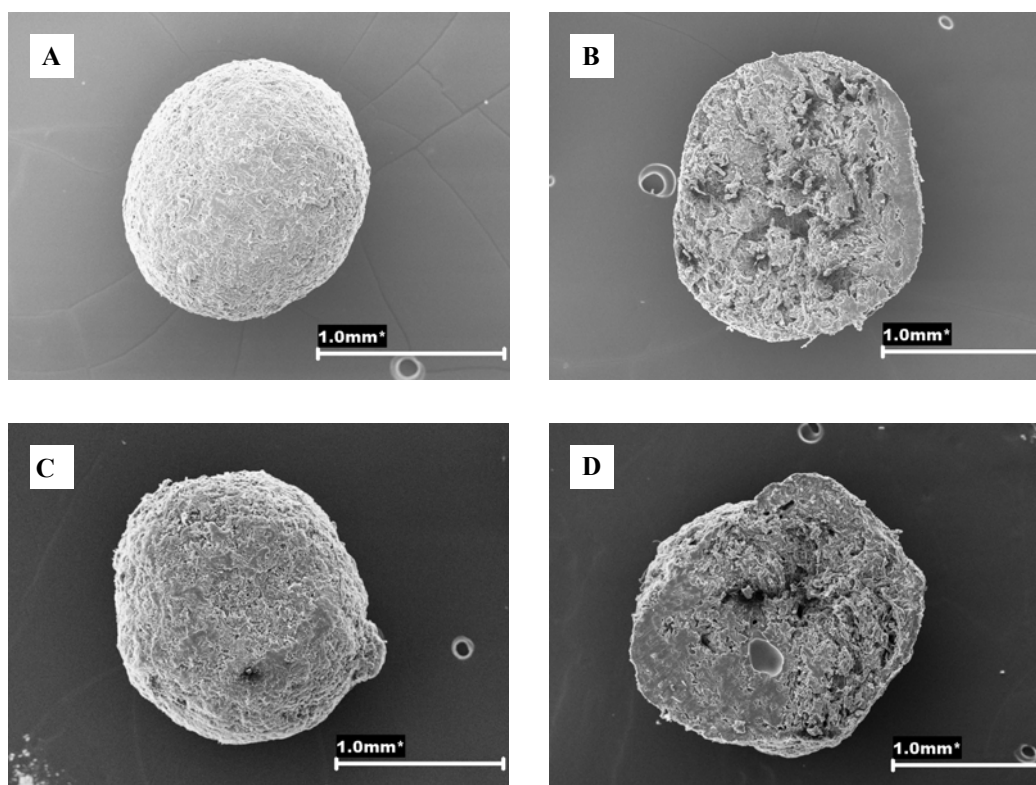


Figura 4.38 Fotografías SEM de pelets de la formulación EP19N16 antes de ser recubiertos (A- superficie y B-corte transversal) y después de 6 sesiones de recubrimiento consistentes cada una de ellas en pulverizar una disolución etanol:agua 50:50 v/v de NIPA (20%), BIS (6.25%) e Irgacure 2959 (3.75%) e irradiar con luz UV de 366 nm durante 20 minutos (C- superficie y D-corte transversal).

El procedimiento se aplicó a dos formulaciones de pelets núcleo que incorporan PNIPA (EP19N16) o no (EP20N0) en su estructura matricial y cuyas características se han descrito en el apartado 4.1.2. La aplicación de la cubierta incrementó el diámetro de los pelets en un 3% después de 4 sesiones de recubrimiento, y en un 8% después de 8 sesiones, pero no produjo cambios morfológicos importantes

en su superficie, ni alteró sus propiedades de flujo ni su friabilidad (Figura 4.38). Los pelets recubiertos presentaron valores mucho más bajos de porosidad total que los correspondientes núcleos (Figura 4.39), lo que sugiere que la capa de PNIPA ocluyó, al menos parcialmente, los poros.

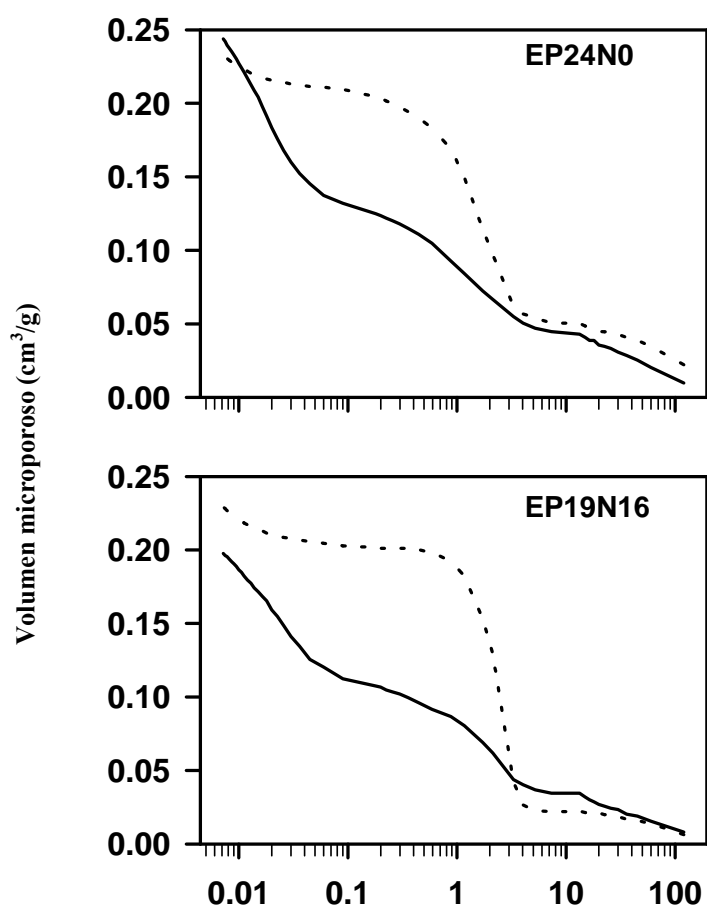


Figura 4.39 Distribución acumulada de tamaños de poro de dos formulaciones de pelets, antes (línea discontinua) y después de efectuar el recubrimiento por fotopolimerización con NIPA y BIS (línea continua). Distribución acumulada de tamaños de poro (Figuras A19 y A20).

En la Figura 4.40 se muestran los perfiles de cesión de teofilina obtenidos con los pelets recubiertos. Los núcleos EP20N0, no recubiertos, se disgregaron

rápidamente y cedieron toda la dosis en pocos minutos, mientras que tras someterlos a cuatro-ocho sesiones de recubrimiento mantuvieron su morfología durante varias horas en el medio de disolución, actuando la cubierta como elemento de control de la cesión. A 37°C, el entramado de PNIPA se encuentra en estado contraído y restringe la penetración del agua y la difusión del fármaco hacia el exterior una vez disuelto. Cuanto mayor es el número de capas de recubrimiento que se aplican (es decir, cuanto más gruesa es la cubierta), más lenta es la cesión. Si los pelets núcleo contienen PVP y PNIPA en su matriz (EP19N16), el recubrimiento mejora de manera muy marcada la capacidad de control de la liberación. Para esta formulación, un número más reducido de sesiones resultó suficiente para conseguir un descenso muy importante de la velocidad de cesión de teofilina (Figura 4.40). Este efecto se justifica por las características de la propia estructura interna de la matriz.

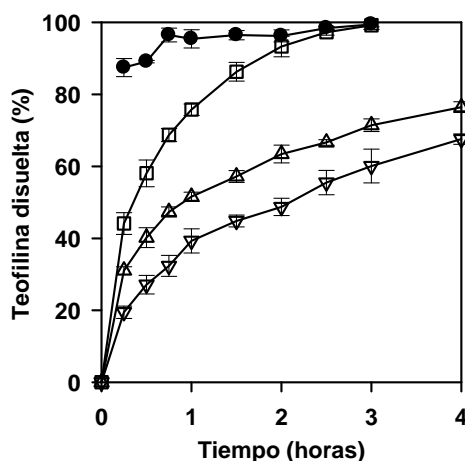


Figura 4.40 Perfiles de cesión de teofilina a partir de pelets de la formulación EP20N0 antes del recubrimiento (●) y después de 4 (□) y de 8 (Δ) sesiones de recubrimiento, y de EP19N16 tras 6 (▽) sesiones de recubrimiento. Cada sesión de recubrimiento consistió en pulverizar una disolución en etanol:agua 50:50v/v de NIPA (20%), BIS (6.25%) e Irgacure 2959 (3.75%) y en irradiar con luz UV de 366 nm durante 20 minutos. Cuando se aplicaron 6-8 sesiones de recubrimiento el proceso de cesión se prolongó hasta 24 horas.

En su conjunto, los resultados obtenidos indican que la fotopolimerización de NIPA sobre pelets permite obtener cubiertas capaces de controlar eficazmente la cesión de un fármaco hidrosoluble como es la teofilina.

4.3.1.3. Cubiertas de copolímeros de ácido acrílico

Para preparar cubiertas sensibles a cambios de pH, se seleccionó como componente principal el ácido acrílico (AA) por la conocida biocompatibilidad de sus hidrogeles y por su capacidad para hinchar en medios de pH superior a su pKa, que se sitúa dentro del intervalo del tracto gastrointestinal (*Peppas y col.*, 2000). El pKa del AA en su forma monomérica es 4.74. Los hidrogeles se contraen en medio acuoso de pH inferior al pKa, pero hinchan en medio neutro o alcalino cuando los grupos AA se ionizan. Debido a la presencia de un número elevado de unidades de AA en un entorno reducido, el pKa se incrementa cuando el AA se encuentra polimerizado (*Yoo y col.*, 2004; *Qiu y Park*, 2001). La copolimerización del AA con monómeros hidrofóbicos (ésteres acrílicos de cadena larga) en disolventes orgánicos apolares también provoca un desplazamiento del pKa hacia valores más altos y, para que se active el hinchamiento de los hidrogeles, se requieren valores de pH más elevados (*Philippova y col.*, 1997). Por otra parte es previsible que la naturaleza del medio de polimerización condicione el tipo y la intensidad de las interacciones que se establezcan entre los monómeros antes de que se inicie el proceso, lo que puede tener una cierta repercusión sobre la arquitectura final de la red (*Toki y col.*, 2000). El laurilacrilato (LA) y el octadecilacrilato (OA) tienen tendencia a auto-asociarse a través de interacciones hidrofóbicas en medio polar, por lo que se ha propuesto su utilización como componentes de micelas poliméricas transportadoras de fármacos (*Dufresne y col.*, 2004). A pesar de que el desplazamiento en el pKa y la auto-asociación hacen que el LA y el OA sean potencialmente útiles para modular los perfiles de cesión a partir de hidrogeles de AA, hasta el momento esta posibilidad ha sido escasamente explorada (*Zhao y col.*, 2007).

Antes de abordar el recubrimiento de los pelets, se procedió a preparar hidrogeles de AA y LA u OA, en distintas relaciones molares, con el fin de identificar la composición óptima para conseguir entramados que se mantengan contraídos a pH ácido dificultando la cesión, y que hinchen en medio neutro-alcalino permitiendo la libre difusión del fármaco disuelto.

Puesto que el OA y el LA son insolubles en agua a la concentración requerida para llevar a cabo el estudio, fue necesario utilizar mezclas etanol:agua (50:50 ó 75:25) para preparar series de hidrogeles con relaciones molares AA: monómero hidrofóbico comprendidas entre 100:0 y 80:20. Para establecer el tiempo necesario para completar la fotopolimerización, se hizo un seguimiento de las propiedades reológicas de las disoluciones bajo irradiación a 366 nm. Como se observó previamente con las disoluciones de NIPA, la irradiación provocó un rápido incremento en los valores de G' y G'' (entre 6 y 7 órdenes de magnitud en menos de 2 minutos) a pesar del considerable espesor (500 μm) de la muestra depositada entre el plato de cuarzo del reómetro y el plato Peltier (Figura 4.41).

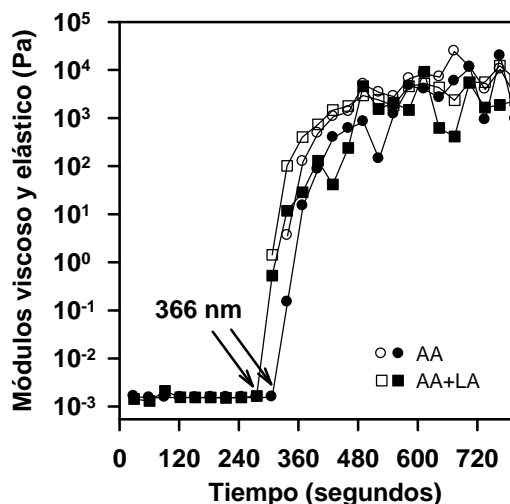


Figura 4.41 Evolución del módulo elástico (G' , símbolos abiertos) y del módulo viscoso (G'' , símbolos cerrados) de disoluciones de AA o AA:LA 80:20 mol:mol (1.76M), con BIS (0.02 g/ml) e Irgacure® 2959 (0.02 g/ml) en medio etanol:agua 75:25 a 25°C. La flecha indica el momento en que se comienza a irradiar con luz ultravioleta de 366 nm.

En su conjunto, el comportamiento reológico y de fotopolimerización resultan adecuados para el recubrimiento de los pelets, puesto que hacen posible: *i*) una dispersión fácil y homogénea de la disolución de monómeros sobre los pelets; *ii*) una polimerización prácticamente instantánea, y *iii*) un curado en profundidad que conduce a la formación de una red consistente y bien estructurada y, al mismo tiempo, flexible.

Para asegurar una polimerización completa, en la medida que el análisis por FT-IR puede confirmarlo, en el protocolo de preparación de los discos de hidrogel se fijó el tiempo de irradiación en 30 minutos, mientras que para el recubrimiento *in situ* se mantuvo en 20 minutos.

- Síntesis y caracterización de los hidrogeles de AA

La teofilina presenta una solubilidad independiente del pH y es muy estable frente a la radiación ultravioleta-visible (*Asker y Ferdous, 1997*) por lo que no cabe esperar que sufra alteraciones estructurales como consecuencia de la exposición a luz ultravioleta de 366 nm durante periodos de tiempo tan cortos como los que se requieren para llevar a cabo la fotorreticulación. Por lo tanto, la teofilina se incorporó a la disolución monomérica en el momento de preparar los hidrogeles. Una vez completa la polimerización, los hidrogeles se cortaron en discos que se secaron a 50°C, siendo su peso final de unos 50 mg. Todos los discos de hidrogel hincharon rápidamente cuando se sumergieron en medio acuoso, alcanzándose el equilibrio en menos de 2 horas. El grado de hinchamiento resultó ser muy dependiente del pH y de la proporción de comonomero hidrofóbico (Tabla 4.16).

Tabla 4.16 Valores medios del grado de hinchamiento y las constantes de liberación de teofilina obtenidos a partir de hidrogeles preparados con diferentes proporciones de ácido acrílico (AA) y lauril acrilato (LA).

AA:LA relación molar	HCl 0.1M		Tampón fosfato pH 5.8		Tampón fosfato pH 7.4	
	Q (%)	K (%min ^{-0.5})	Q (%)	K (%min ^{-0.5})	Q (%)	K (%min ⁻¹)
100:0	64.7	5.03	81.8	5.52	*	0.39
96:4	40.8	3.42	50.8	4.36	91.6	0.31
92:8	51.9	3.74	56.3	3.73	91.0	0.36
88:12	25.0	2.38	32.3	2.65	83.2	0.30
84:16	14.3	2.24	18.4	2.36	83.6	0.24
80:20	20.5	2.53	23.3	2.33	88.0	0.17

* Los discos de hidrogel se desintegraron después de varias horas en el medio de hinchamiento. La desviación estándar fue en todos los casos menor al 5% (n=4).

El hidrogel de AA preparado sin comonomero hidrofóbico mostró un cierto grado de hinchamiento en todos los medios evaluados, incluso en HCl 0.1M. En medio tampón fosfato de pH 7.4, la captación de agua fue tan importante que el hidrogel se rompió en pequeños fragmentos al manipularlo, por lo que para evaluar el grado de hinchamiento fue necesario medir su diámetro sin retirarlo del recipiente (Figura 4.42). A medida que la proporción de monómero hidrofóbico fue aumentando, el grado de hinchamiento de los hidrogeles en medio ácido disminuyó. Por ejemplo, cuando la proporción de LA fue igual o superior a 12 mol%, los hidrogeles se mantuvieron en estado contraído hasta pH 5.8. Este hecho está relacionado con el incremento del valor de pKa del AA que causa el descenso de la constante dieléctrica en el interior de los hidrogeles y con el aumento del grado de reticulación derivado de la auto-asociación de las cadenas hidrofóbicas. Por lo tanto, un 12 mol% de LA es suficiente para prevenir la ionización del AA a pH 5.8. En cambio, a pH 7.4 se puede ionizar el AA con lo que se contrarresta en gran medida la tendencia del LA a auto-asociarse. Como consecuencia de ello, los hidrogeles experimentan un incremento en su volumen llegando a ser 20 veces el que presenta en estado seco.

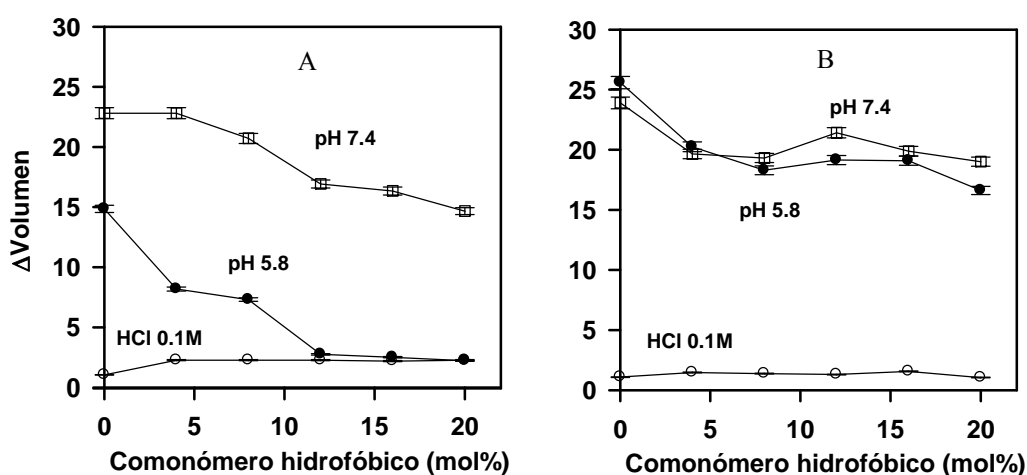


Figura 4.42 Efecto de la proporción del comonomero hidrofóbicos en el grado de hinchamiento a diferentes pHs de hidrogeles preparados con diferentes proporciones de ácido acrílico (AA) y lauril acrilato (LA) (A), o octadecil acrilato (OA) (B).

A pesar de que el OA cuenta con una cadena hidrofóbica más larga, la influencia de este monómero sobre los perfiles de hinchamiento de los hidrogeles fue menor. Philippova y col. (1997) encontraron el efecto opuesto al comparar hidrogeles con bajas proporciones de OA o LA preparados en N,N-dimetil formamida (DMF), un medio menos polar y aprótico. Esta discrepancia puede deberse a la diferente naturaleza y capacidad solubilizante del medio de polimerización. En etanol:agua 75:25 v:v, las interacciones hidrofóbicas entre moléculas de OA podrían causar una distribución heterogénea de este monómero en el hidrogel.

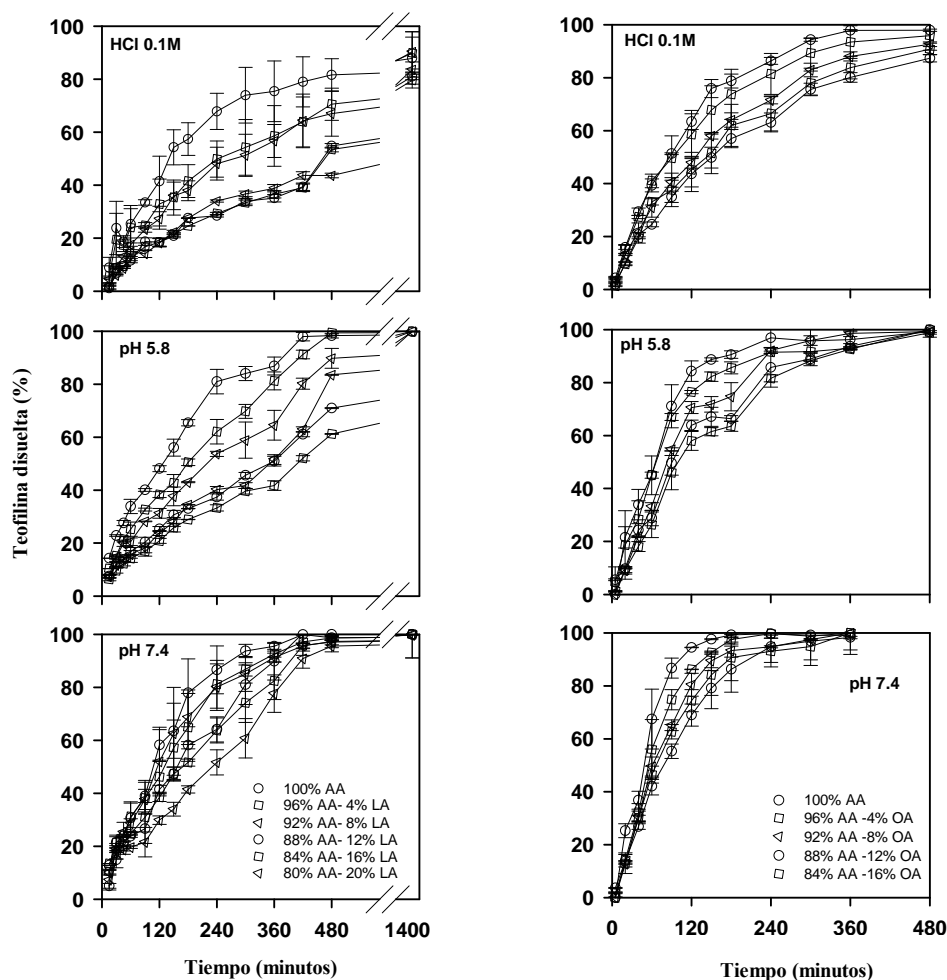


Figura 4.43 Perfiles de liberación de teofilina a partir de hidrogeles preparados con diferentes proporciones de ácido acrílico (AA) y lauril acrilato (LA) (a) o ácido acrílico (AA) y octadecil acrilato (OA) (b).

La dependencia del grado de hinchamiento respecto del pH y de la composición del hidrogel tuvieron un efecto muy relevante sobre los perfiles de cesión de teofilina (figura 4.43). En el caso de los hidrogeles de AA la cesión fue relativamente rápida incluso a pH ácido, lo que indica que el entramado contraído no representa una barrera eficaz frente a la penetración del medio de disolución ni frente a la difusión de la teofilina hacia el exterior. Por lo tanto, estos hidrogeles no son útiles para desarrollar sistemas para liberación de fármacos en lugares específicos.

Un incremento en el contenido en OA y, especialmente, en LA causó un notable descenso de la velocidad de cesión en HCl 0.1 M y en tampón fosfato de pH 5.8, pero no retrasó significativamente la cesión a pH 7.4. Por encima de una determinada proporción de LA o de OA, no se observó una reducción adicional de la velocidad de cesión. La auto-asociación de las cadenas hidrofóbicas reduce eficazmente el tamaño de malla de los hidrogeles y hace la difusión del fármaco más difícil. La incidencia de este efecto se minimiza cuando el AA está completamente ionizado y la presión osmótica causa el hinchamiento del entramado y la separación de las cadenas hidrofóbicas. Esto conduce a que se obtengan hidrogeles con perfiles de cesión más dependientes del pH (Tabla 4.17). Los perfiles de liberación en medio ácido mostraron un buen ajuste a la cinética de raíz cuadrada ($r^2 > 0.98$), lo que indica que la difusión a través de la red controla la cesión del fármaco. En cambio, a pH 7.4, se obtuvieron perfiles de cesión de orden cero ($r^2 > 0.98$), que son característicos de redes que hinchan rápidamente y en las que la velocidad de penetración del agua y el tiempo requerido para la disolución del fármaco son los principales factores que controlan la liberación.

Tabla 4.17 Valores medios del grado de hinchamiento y de las constantes de liberación de teofilina obtenidos a partir de hidrogeles preparados con diferentes proporciones de ácido acrílico (AA) y octadecil acrilato (OA).

AA:LA relación molar	HCl 0.1M		Tampón fosfato pH 5.8		Tampón fosfato pH 7.4	
	Q (%)	K (%min ^{-0.5})	Q (%)	K (%min ^{-0.5})	Q (%)	K (%min ⁻¹)
100:0	31.3	6.66	94.1	9.64	*	0.83
96:4	26.2	6.27	93.3	8.59	*	0.77
92:8	42.5	5.38	93.1	8.05	95.6	0.71
88:12	52.9	4.86	96.0	6.88	96.1	0.57
84:16	38.5	5.13	95.0	6.72	94.6	0.65

* Los discos de hidrogel se desintegraron después de varias horas en el medio de hinchamiento. La desviación estándar fue en todos los casos menor al 5% (n=4).

En su conjunto, estos resultados ponen de manifiesto el potencial de la combinación de AA con su éster hidrofóbico, especialmente LA, para conseguir redes que liberen fármacos en respuesta a cambios de pH.

4.3.1.4. Pelets recubiertos con copolímeros de AA

Tomando como base los resultados comentados en el apartado anterior, se seleccionó la mezcla AA:LA 88:12 mol:mol como la más adecuada para formar las cubiertas de los pelets. También se ensayó como referencia una disolución de AA. Se utilizaron, como núcleos, pelets matriciales de PVP y CMF con un 20% de teofilina que, como se comentó en el apartado 4.1.1.3., dan lugar a una liberación inmediata del principio activo. Para preparar la disolución de monómeros se utilizó el mismo disolvente y la misma proporción de iniciador usadas en la síntesis de los hidrogeles. Con estas dispersiones, la polimerización y la evaporación del disolvente se producen en un periodo de tiempo muy corto, con lo que se evita la disgregación de los pelets y se facilita el secado de las películas entre las sucesivas etapas de fotopolimerización.

Las concentraciones residuales de AA y LA en los pelets recubiertos se determinaron por HPLC y GC-MS, respectivamente, después de extraerlos con un disolvente adecuado. Los niveles residuales de AA se situaron por debajo de 2.5 mg/g

en todas las formulaciones, mientras que los de LA fueron inferiores a 0.5 mg/g. Dado que los pelets contienen un 20% de fármaco, 1 g de pelets contendrá la dosis habitual de teofilina. Esto significa una exposición a AA de 2.5 mg y a LA de 0.5mg como máximo. Los estudios de toxicidad aguda y crónica llevados a cabo en ratas indican que la LD₅₀ para el AA es 2100-3200 mg/kg y que cantidades inferiores a 250 mg/Kg/día no producen efectos perniciosos (*Fiume*, 2002). La toxicidad de los ésteres de LA es más baja y decrece a medida que aumenta la longitud de la cadena del alcohol, con lo que la toxicidad del monómero es también más baja que la de AA (*Greim y col.*, 1995). Por lo tanto, los pelets recubiertos *in situ* pueden considerarse seguros.

No se observaron modificaciones en la estructura cristalina de la teofilina, mostrando los espectros de difracción de rayos X registrados antes y después del recubrimiento los picos de difracción característicos de la forma anhidra (7, 12 y 25 ° 2 θ) junto con los de la CMF (15 y 22.6° 2 θ). El recubrimiento no causó cambios significativos en la forma ni en el tamaño de los pelets ni tampoco en la friabilidad ni en las propiedades de flujo (Tabla 4.18).

Tabla 4.18 Algunas propiedades microestructurales de los pelets

Formulación	Diametro medio (μm)	Circularidad	Porosidad (%)	Diametro medio de poro (μm)
Pelets núcleo	1024 (244)	0.91 (0.15)	34.59 (2.02)	0.191 (0.012)
Pelets núcleo recubiertos con 8 capas de AA:LA 88:12	945 (198)	0.95 (0.04)	24.17 (1.80)	0.142 (0.010)
Pelets núcleo recubiertos con 16 capas de AA:LA 88:12	1016 (159)	0.93 (0.04)	16.28 (1.60)	0.124 (0.009)

Las imágenes de microscopía electrónica (Figura 4.44) revelaron que los pelets recubiertos son un poco más rugosos, con estructura superficial fibrosa y una capa externa de polímero más densa. Esto indica que la polimerización y la reticulación de

los monómeros también se producen en algunos poros de los pelets. En los poros de mayor diámetro la penetración de la disolución monomérica se verá facilitada.

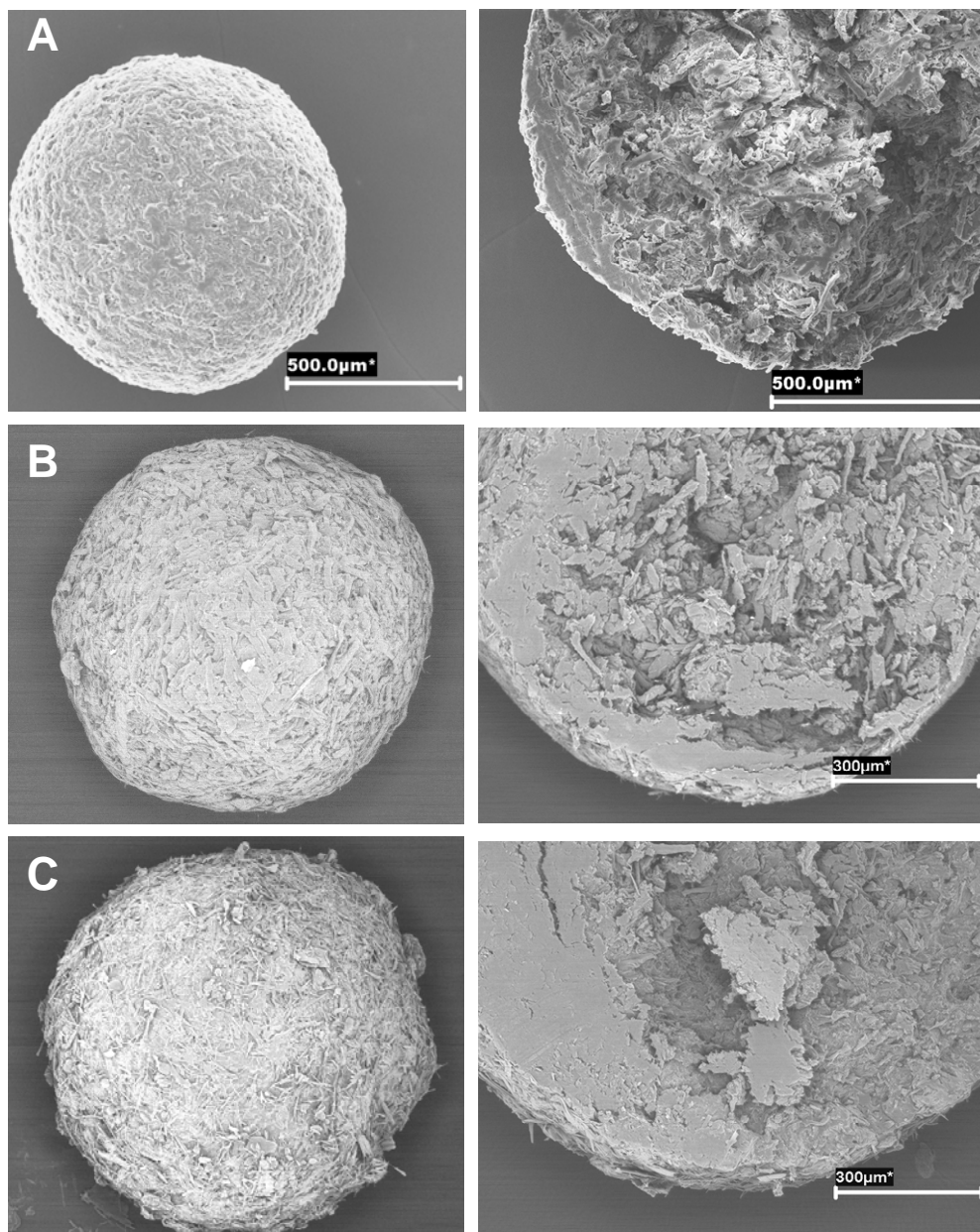


Figura 4.44 Fotografías SEM de pelets núcleo (A) y de pelets recubiertos con 8 (B) o 16 (C) capas de AA:LA de relación molar 88:12. Las fotografías de la izquierda corresponden a un corte transversal.

Para confirmar esta hipótesis, se analizó la porosidad antes y después del recubrimiento (Figura 4.45). La porosidad total se reduce a medida que se incrementa el número de capas de polímero, como consecuencia de la obstrucción de poros grandes y pequeños. Esto prueba que cuando se lleva a cabo la fotopolimerización en condiciones ambientales el recubrimiento es efectivo. Por lo tanto, al igual que en el caso del recubrimiento *in situ* con PNIPA, en las condiciones elegidas se generan radicales libres primarios en concentración suficiente para contrarrestar el efecto inhibitorio del oxígeno y hacer posible la formación de capas reticuladas de AA y AA:LA 88:12 mol:mol.

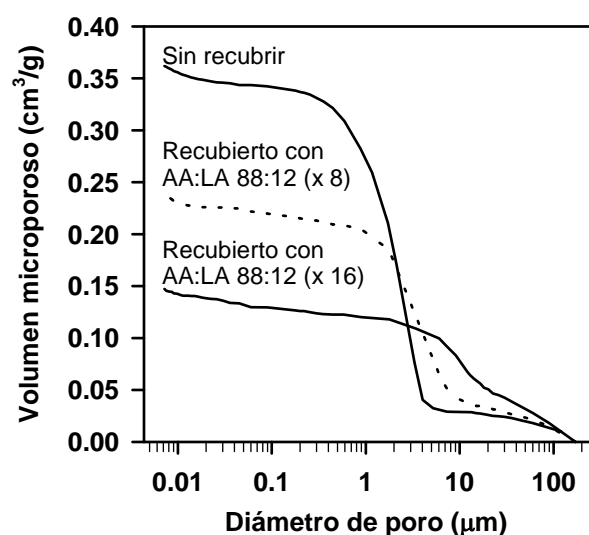


Figura 4.45 Distribución acumulada de diámetros de poro de pelets antes y después del recubrimiento mediante fotopolimerización *in situ* utilizando mezclas de AA:LA 88:12 mol%. (8 capas: línea discontinua; 16 capas: línea continua).

Los pelets recubiertos mantuvieron su morfología durante el ensayo de disolución y mostraron cambios notables en el perfil de cesión del fármaco en función del pH (Figura 4.46). La presencia entre los componentes de la mezcla de recubrimiento de un agente reticulante debe promover la formación de una capa de hidrogel en la superficie de los pelets. La malla de polímero covalentemente reticulado mantiene unidas las partículas primarias del pelet, lo que contribuye a controlar el

proceso de cesión. Cuando sólo se utilizó AA (es decir, en ausencia de LA) el proceso de cesión se prolongó hasta cuatro horas en HCl 0.1 M y hasta dos horas en medio de pH 7.4. El efecto *burst* está relacionado con la presencia de partículas de teofilina en la superficie de los pelets. La capacidad de respuesta al pH de las cubiertas constituidas sólo por AA no se mejoró incrementando el número de capas de recubrimiento, lo que confirma los resultados que se obtuvieron con los discos de hidrogel.

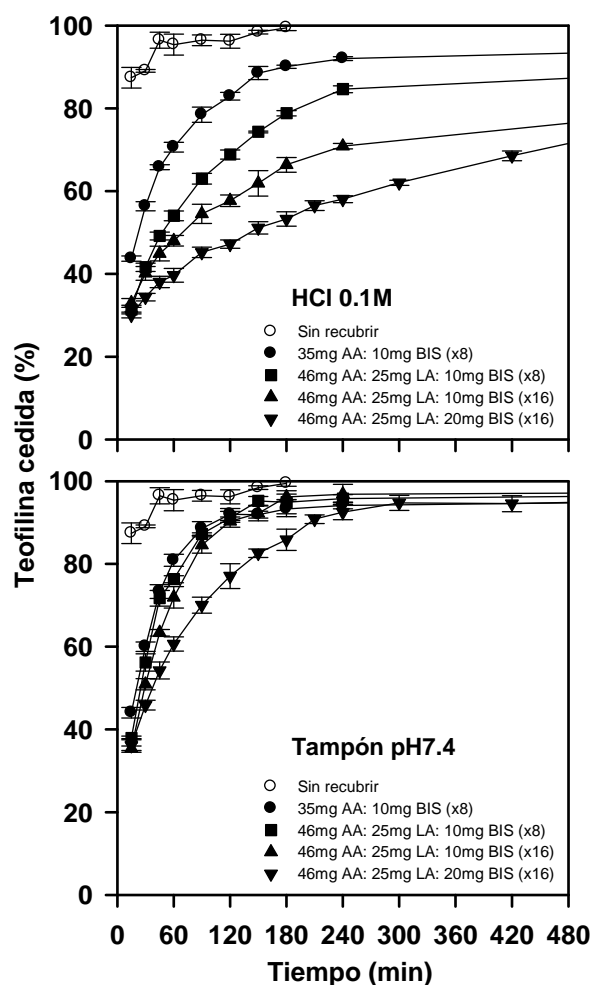


Figura 4.46 Perfiles de liberación de teofilina en HCl 0.1M y en tampón fosfato pH 7.4 a partir de pelets recubiertos mediante fotopolimerización *in situ* con diferentes mezclas de monómeros y de los correspondientes pelets núcleo.

El recubrimiento con AA:LA 88:12 mol:mol proporcionó un mejor control del proceso de cesión. Cuanto más gruesa es la cubierta (más sesiones de recubrimiento), menor es la velocidad de cesión a pH ácido. Un incremento en la proporción de agente reticulante también provocó una marcada ralentización de la cesión en HCl 0.1M; al duplicar el contenido en BIS, la cantidad de teofilina cedida al cabo de 4 horas se redujo del 70 al 50%, manteniéndose la liberación inmediata a pH neutro (Figura 4.46).

Los mecanismos que controlan la cesión del fármaco a partir de películas recubiertas con polímeros son complejos y dan lugar a una gran variedad de perfiles dependiendo de la composición del núcleo y de la cubierta (*Frenning y col.*, 2003). No obstante, se considera que los principales procesos implicados son los siguientes: *i*) penetración de líquido a través de la película; *ii*) disolución del fármaco y *iii*) salida del fármaco disuelto a través de la película. La cinética de estos tres procesos determina el perfil de cesión que, en general, no es de orden cero. Los resultados obtenidos con las cubiertas acrílicas responden a esta tendencia general. En un medio de pH ácido, los perfiles se ajustaron a la cinética de la raíz cuadrada ($r^2 > 0.98$), lo que indica que la capa de hidrogel formada sobre el pelet controla la difusión. Los valores de la constante de velocidad se ordenaron como sigue: $6.21 \text{ \%}\cdot\text{min}^{-0.5}$ para las cubiertas de AA, 5.07 y $3.23 \text{ \%}\cdot\text{min}^{-0.5}$ para pelets con ocho o dieciséis capas de recubrimiento con AA:LA 88:12 mol:mol, respectivamente, y $2.28 \text{ \%}\cdot\text{min}^{-0.5}$ para pelets con dieciséis capas de recubrimiento con AA:LA 88:12 mol:mol utilizando el doble de agente reticulante. Esto significa que cuando la capa de hidrogel de AA:LA está contraída se dificulta la penetración de agua y se ralentiza la difusión del fármaco.

Aunque el procedimiento de recubrimiento desarrollado no satisface plenamente las características de un sistema de liberación activable por pH, los pelets recubiertos *in situ* permiten satisfacer los requerimientos de algunos fármacos hidrosolubles que deben liberarse sólo parcialmente en el entorno gástrico, para que se complete la cesión cuando la forma de dosificación llegue al intestino. Esta necesidad es propia de fármacos candidatos, en principio, a ser formulados en formas de liberación inmediata pero que, si se ceden completamente en el estómago pueden dar

lugar a efectos secundarios importantes tales como náuseas o irritación de la mucosa. La aproximación desarrollada podría ser útil para poner a punto formulaciones de fármacos de estas características, para los que las farmacopeas establecen límites máximos de porcentaje cedido a pH ácido (*USP 29*, 2006).

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

Los resultados de las investigaciones que se recogen en la memoria se condensan en las siguientes conclusiones:

1. La combinación de celulosa microfina con poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPA) y polivinilpirrolidona (PVP) conduce a la obtención de masas con características de plasticidad y consistencia adecuadas desde el punto de vista de la extrusión-esferonización siempre que no se supere el 24% de PNIPA o, si se incorporan mezclas de los dos polímeros, el 20% de PVP y el 15% de PNIPA. La incorporación de proporciones más altas de PNIPA obligó a sustituir la extrusión por una granulación convencional. Los pelets y los gránulos preparados con PVP y PNIPA mostraron una mayor, aunque limitada, capacidad de retención del fármaco. La velocidad de cesión se redujo considerablemente cuando se aplicó una etapa adicional de compresión que condujo a la formación de comprimidos de erosión lenta.

2. La incorporación de éteres de celulosa y la aplicación de un procedimiento de reticulación interna dirigido a formar hidrogeles en el seno de la matriz es una nueva aproximación que encierra un indudable potencial. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para delimitar su ámbito de interés.
3. La nueva técnica de recubrimiento de pelets que se ha puesto a punto permite combinar monómeros de distinta naturaleza que, tras una rápida fotopolimerización/fotorreticulación *in situ* de monómeros acrílicos, conduce a la formación de entramados poliméricos capaces de regular la cesión, haciendo que transcurra de manera más lenta (cuando se recubren con PNIPA) o que sólo se produzca cuando en el medio externo se dan unas determinadas condiciones de pH (cuando se combina ácido acrílico, AA, y laurilacrilato, LA). En comparación con los procedimientos convencionales de recubrimiento, la nueva técnica presenta las siguientes ventajas: *i*) se parte de disoluciones de monómeros de bajo peso molecular que producen pequeños incrementos de viscosidad, lo que las hace fácilmente dispersables o atomizables a través de boquillas; *ii*) se utilizan disolventes atóxicos y biocompatibles, como agua o mezclas hidroalcohólicas; *iii*) el proceso de polimerización y/o reticulación se inicia por efecto de la radiación y es rápido y completo, lo que reduce a valores aceptables la presencia de monómeros residuales en la cubierta formada; *iv*) no se requieren temperaturas elevadas y la formación de la cubierta se produce en un corto periodo de tiempo, con lo que el riesgo de degradación del fármaco incorporado al pelet es reducido; *v*) da lugar a la formación de cubiertas con pequeños incrementos de masa; y *vi*) es muy versátil y permite obtener pelets recubiertos con polímeros resultantes de la combinación de monómeros y agentes reticulantes muy diversos y, por lo

tanto, con propiedades adecuadas para proporcionar perfiles de cesión muy variados.

BIBLIOGRAFÍA

Agrawal, A. M.; Howard, M. A.; Neau, S. H. Extruded and spheronized beads containing no microcrystalline cellulose: Influence of formulation and process variables. *Pharm. Dev. Technol.* 9 (2004) 197-217.

Ahmad, N.; Ahmad, B. Intrinsic viscosity, Huggin's constant and unperturbed chain dimension of polyvinylpyrrolidone. *J. Chem. Soc. Pak.* 12 (1990) 246-249.

Airaksinen, S.; Luukkonen, P.; Jorgensen, A.; Karjalainen, M.; Rantanen, J.; Yliruusi, J. Effects of excipients on hydrate formation in wet masses containing theophylline. *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 516-528.

Alexander, C.; Shakesheff, K. M. Responsive polymers at the biology/materials science interface. *Adv. Mater.* 18 (2006) 3321-3328.

Almeida-Prieto, S.; de Sa Ferreira da Rocha, C. I.; Blanco-Méndez, J.; Otero-Espinar, F. Fast and controlled release of triamcinolone acetonide from extrusion-spheronization pellets based on mixtures of native starch with dextrin or waxy maize starch. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33 (2007) 945-951.

Álvarez, L.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J. L.; Souto, C.; Martínez-Pacheco, R. Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28 (2002) 451-456.

Álvarez, L.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J. L.; Souto, C.; Martínez-Pacheco, R. Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55 (2003) 291-295.

Alvarez-Lorenzo, C.; Duro, R.; Gómez-Amoza, J. L.; Martínez-Pacheco, R.; Souto, C.; Concheiro, A. Influence of polymer structure on the rheological behavior of hydroxypropylmethylcellulose-sodium carboxymethylcellulose dispersions. *Colloid Polym. Sci.* 279 (2001) 1045-1057.

Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. Reversible adsorption by a pH- and temperature-sensitive acrylic hydrogel. *J. Control. Release* 80 (2002) 247-257.

Amighi, K.; Moës, A. J., Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit RS 30 D film-coated sustained - release theophylline pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 (1996) 29-35.

Anal, A. K. Time-controlled pulsatile delivery systems for bioactive compounds. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 1 (2007a) 73-79.

Anal, A. K. Stimuli-induced pulsatile or triggered release delivery systems for bioactive compounds. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 1 (2007b) 83-90.

Antipina, A.D.; Baranovskii, V.Y.; Papisov, I.M.; Kavanov, V.A., Equilibrium during complexing of polymeric acids with polyethylene glycols. *Visokomol. Soedin. Ser. A* 14 (1972) 941-949.

Aoki, S.; Ando, H.; Ishii, M.; Watanabe, S.; Ozawa, H. Water behavior during drug release from a matrix as observed using differential scanning calorimetry. *J. Control. Release* 33 (1995) 365-374.

Asier, A. F.; Ferdous, A. J. Effect of ultraviolet light on the release of theophylline from ethylcellulose-based sustained-release microcapsules. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 51 (1997) 125-9.

Baert, L.; Vermeersh, H.; Remon, J. P.; Smeyers-Verbeke, J.; Massart, D. L. Study of parameters important in the spheronisation process. *Int. J. Pharm.* 96 (1993) 225-229.

Bajpai, S. K.; Saggu, S. S. Poly (methacrylamide-co-N-vinyl-2-pyrrolidone-co-itaconic acid) hydrogel: An interesting probe. Part II. *J. Macromol. Sci. A* 44 (2007) 153-157.

Bardonnet, P. L.; Faivre, V.; Pugh, W. J.; Piffaretti, J. C.; Falson, F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J. Control. Release* 111 (2006) 1-18.

Barreiro-Iglesias, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. J. Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. *J. Control. Release*. 77 (2001) 59-75.

Barreiro-Iglesias, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. Thermal and FTIR characterization of films obtained from carbopol/surfactant aqueous solutions. *J. Term. Anal. Calorim.* 68 (2002) 479-488.

Betageri, G. V.; Kurumaddali, K. R.; Ravis, W. R. Preparation and in vitro evaluation of mefenamic acid sustained release beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995) 265-275.

BFGoodrich. Controlled release tablets and capsules, Bulletin 17, Brecksville, Ohio, (1994).

Bianchini, R.; Bruni, G.; Gazzaniga, A.; Vecchio, C. Influence of extrusion-spheronization processing on the physical properties of d-indobufen pellets containing pH adjusters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992) 1485-1503.

Bodmeier, R. Tableting of coated pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997) 1-8.

Borgquist, P.; Nevsten, P.; Nilsson, B.; Wallenberg, L. R.; Axelsson, A. Simulation of the release from a multiparticulate system validated by single pellet and dose release experiments. *J. Control. Release* 97 (2004) 453-465.

Bose, S.; Bogner, R. H. Solventless photocurable film coating: evaluation of drug release, mechanical strength, and photostability. *AAPS PharmSciTech.* 8 (2007a) Art. 57.

Bose, S.; Bogner, R. H. Solventless pharmaceutical coating processes: a review. *Pharm. Dev. Technol.* 12 (2007b) 115-131.

Boutell, S.; Newton, J. M.; Bloor, J. R.; Hayes, G. The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion/spheronization. *Int. J. Pharm.* 238 (2002) 61-76.

Brannon-Peppas, L.; Peppas, N.A. Time-dependent response of ionic polymer networks to pH and ionic strength changes. *Int. J. Pharm.* 70 (1991) 53-57.

Büthler, V. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 8^a ed. BASF (1996) Ludwigshafen, p. 37.

Chatchawalsaisin, J.; Podczek, F.; Newton, J. M. The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation. *Int. J. Pharm.* 275 (2004) 41-60.

Chatlapalli, R.; Rohera, B.D. Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *Int. J. Pharm.* 161 (1998) 179-193.

Chiantore, O.; Guaita, M.; Trossarelli, L. Solution properties of poly(N-isopropylacrylamide). *Makromol. Chem.* 180 (1979) 969-973.

Chopra, Sh.; Patil, G. V.; Motwani, S. K. Release modulating hydrophilic matrix systems of losartan potassium: Optimization of formulation using statistical experimental design. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66 (2007) 73-82.

Chourasia, M. K.; Jain, S. K. Design and development of multiparticulate system for targeted drug delivery to colon. *Drug Del.* 11 (2004) 201-207.

Chun, M. K.; Cho, Ch. S.; Choi, H. K. Mucoadhesive drug carrier based on interpolymer complex of poly(vinyl pyrrolidone) and poly(acrylic acid) prepared by template polymerization. *J. Control. Release* 81 (2002) 327-334.

Conine, J. W.; Hadley, H. R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug & Cosmetic Industry* 106 (1970) 38-41.

Conti, S.; Maggi, L.; Segale, L.; Machiste, E. O.; Conte, U; Grenier, P.; Vergnault, G. Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization. *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 136-142

Convertine, A. J.; Ayres, N.; Scales, C. W.; Lowe, A. B.; McCornick, C. L. Facile, controlled, roomtemperature RAFT polymerization of N-isopropylacrylamide. *Biomacromolecules* 5 (2004) 1177-1180.

Coviello, T.; Matricardi, P.; Marianecchi, C.; Alhaique, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J. Control. Release.* 119 (2007) 5-24.

Dadsetan, M.; Szatkowski, J. P.; Yaszemski, M. J.; Lu, L. C. Characterization of photo-cross-linked oligo[poly(ethylene glycol) fumarate] hydrogels for cartilage tissue engineering. *Biomacromolecules* 8 (2007) 1702-1709.

Dashevsky, A.; Mohamad, A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat® ECD. *Int. J. Pharm.* 318 (2006) 124-131.

Davis, S. S. Formulation strategies for adsorption windows. *Drug Discov. Today* 10 (2005) 249-257.

Decker, C. The use of UV irradiation in polymerization (special review). *Polymer Int.* 45 (1998) 133-141.

Decker, Ch. In situ monitoring of ultrafast photopolymerizations by real-time infrared spectroscopy. *Polymer News* 30 (2005) 34-48.

Desmidt, J. H.; Fokkens, J. G.; Grijseels, H.; Crommelin, D. J. A. Dissolution of theophylline monohydrate and anhydrous theophylline in buffer solutions. *J. Pharm. Sci.* 75 (1986) 497-501.

Díez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Barrales-Rienda, J. M. Hydrogels based on N-isopropylacrylamide and methacrylic acid: thermal stability and glass transition behaviour. *Polym. Bull.* 48 (2002a) 83-91.

Díez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Frutos, P.; Barrales-Rienda, J. M. Thermal properties of cross-linked poly(N-isopropylacrylamide) [P(N-iPAAm)], poly(methacrylic acid) [P(MAA)], their random copolymers [P(N-iPAAm-co-MAA)], and sequential interpenetrating polymer networks (IPNs). *Macromolecules* 35 (2002b) 2667-2675.

Dobler, F.; Pith, T.; Lambla, M.; Holl, Y. Coalescence mechanisms of polymer colloids. 1. Coalescence under the influence of particle water interfacial-tension. *J. Colloid Interf. Sci.* 153 (1992) 1–11.

Dufresne, M. H.; Le Garrec, D.; Sant, V.; Leroux, J. C. Ranger M. Preparation and characterization of water-soluble pH-sensitive nanocarriers for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 277 (2004) 81-90.

Eeckman, F.; Amighi, K.; Möes, A. J. Effect of some physiological and non-physiological compounds on the phase transition temperature of thermoresponsive polymers intended for oral controlled-drug delivery. *Int. J. Pharm.* 222 (2001) 259-270.

Eeckman, F.; Moës, A. J.; Amighi, K. Evaluation of a new controlled-drug delivery concept based on the use of thermoresponsive polymers. *Int. J. Pharm.* 241 (2002) 113-125.

Eeckman, F.; Moës, A. J.; Amighi, K. Poly(N-isopropylacrylamide) copolymers for constant temperature controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.* 273 (2004) 109-119.

Eichenbaum, G. M. Design, synthesis and characterization of ion responsive microgels: effect of structure and composition on properties and performance. *Diss. Abstr. Int. B.* 60 (1999) 2294-2305.

El Saleh, F.; Jumaa, M.; Hassan, I.; Kleinebudde, P. Influence of cellulose type on the properties of extruded pellets. Part II. Production and properties of pellets. *S.T.P. Pharma Sci.* 10 (2000) 379-385.

Exner, H. E.; Link, E. Image analysis for characterization of size and shape distribution of lead powders. *Powder Metall. Int.* 9 (1977) 131-133.

Fell, J. T.; Newton, J. M. The tensile strength of lactose tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 20 (1968) 657-659.

Fielden, K.E.; Newton, J.M. Extrusion and extruders. En: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 5, Marcel Dekker, New York (1992), pp. 395-442.

Fiume, M. Z. Final report on the safety assessment of acrylates copolymer and 33 related cosmetic ingredients. *Int. J. Toxicol.* 21 (2002) 1-50.

Frenning, G.; Tunón, A.; Alderborn, G. Modelling of drug release from coated granular pellets. *J. Control. Release* 92 (2003) 113-123.

Gandhi, R; Kaul, C. L.; Panchagnula, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *PSTT.* 2 (1999) 160-169.

Garay, M. T.; Llamas, M. C.; Iglesias, E. Study of polymer-polymer complexes and blends of poly(N-isopropylacrylamide) with poly(carboxylic acid): 1. Poly(acrylic acid) and poly(methacrylic acid). *Polymer* 38 (1997) 5091-5096.

Gazzaniga, A.; Sangalli, M. E.; Bruni, G.; Zema, L.; Vecchio, C.; Giordano, F. The use of β -cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spheronization process. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998) 869-873.

George, M.; Abraham, T. E. pH sensitive alginate-guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs. *Int. J. Pharm.* 335 (2007) 123-129.

Ghebre-Sellassie, I. Pellets: A general overview. En: Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), *Pharmaceutical pelletization technology*. Marcel Dekker, Inc. New York (1989), pp. 1-15.

Ghebre-Sellassie, I.; Kncoh, A. Pelletization techniques. En *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol II, Swarbrick, J.; Boylan, J. C. (Eds.), Marcel Dekker, (1995) 382-389.

Gómez-Carracedo, A.; Alvarez-Lorenzo, C; Gómez-Amoza, J. L.; Martínez-Pacheco, R.; Souto, C.; Concheiro, A. Extrusion-spheronization of blends of carbopol 934 and microcrystalline cellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 381-391.

Gómez-Carracedo, A.; Souto, C.; Martínez-Pacheco, R.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J. L. Microstructural and drug release properties of oven-dried and of slowly or fast frozen freeze-dried MCC-Carbopol[®] pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67 (2007) 236-245.

Gómez-Carracedo, A.; Souto, C.; Martínez-Pacheco, R.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J.L. Incidence of drying on microstructure and drug release profiles from tablets of MCC-lactose-Carbopol[®] and MCC-dicalcium phosphate-Carbopol[®] pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 675-685.

González-Rodríguez, M. L.; Holgado, M. A.; Sánchez-Lafuente, C.; Rabasco, A. M.; Fini, A. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *Int. J. Pharm.* 232 (2002) 225-234.

Goskonda, S. R.; Opadrashta, S. M. Avicel RC-591/Chitosan beads by extrusion-spheronization technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993) 915-927.

Gouldson, M. P.; Deasy, P. B. Use of cellulose ether containing excipients with microcrystalline cellulose for the production of pellets containing metformin hydrochloride by the process of extrusion-spheronization. *J. Microencapsul.* 14 (1997) 137-153.

Greim, H.; Ahlers, J.; Biasd, R.; Broecker, B.; Hollander, H.; Gelbke, H. P.; Jacobi, S.; Klimisch, H. J.; Mangelsdorf, I.; Mayr, W.; Schön, N.; Stropp, G.; Stahnecker, P.; Vogel, R.; Weber, C.; Ziegler-Skylakakis, K.; Bayer, E. Assessment of structurally related chemicals: Toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters (methacrylates). *Chemosphere* 31 (1995) 2637-2659.

Gunasekaran, S.; Wang, T.; Chai, Ch. Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *J. Appl. Polym. Sci.* 102 (2006) 4665-4671.

Gutowska, A.; Bark, J. S.; Kwon, I. Ch.; Bae, Y. H.; Cha, Y.; Kim, S. W. Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery. *J. Control. Release* 48 (1997) 141-148.

Han, H. D.; Choi, M. S.; Hwang, T.; Song, C. K.; Seong, H.; Kim, T. W.; Choi, H. S.; Shin, B. CH. Hyperthermia-induced antitumor activity of thermosensitive polymer modified temperature-sensitive liposomes. *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 1909-1917.

Hancock, B. C.; York, P.; Rowe, R. C.; Parker, M. D. Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer 1. Effect of instrument geometry. *Int. J. Pharm.* 76 (1991) 239-245.

Hansz, B.; Gauthier, J. J.; Benhamou, F. Method for photopolymerization of a polymerisable coating, installation therefor and product comprising the coating obtained. Patente US2005163937 (2005).

Hellén, L.; Yliruusi, J.; Kristoffersson, E. Process variables of instant granulator and spheroniser: II. Size and size distributions of pellets. *Int. J. Pharm.* 96 (1993) 205-216.

Hennink, W. E.; van Nostrun, C. F. Novel cross-linking methods to design hydrogels. *Adv. Drug Del. Rev.* 54 (2002) 13-36.

Herman, J.; Remon, J. P.; Visavarungroj, N.; Schwartz, J. B.; Klinger, G. H. Formation of theophylline monohydrate during the pelletisation of microcrystalline cellulose-anhydrous theophylline blends. *Int. J. Pharm.* 42 (1988) 15-18.

Hileman, G. A.; Goskonda, S. R. Response surface optimization of high dose pellets by extrusion and spheronization. *Int. J. Pharm.* 100 (1993) 71-79.

Hoffman, A. S. Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J. Control. Release* 6 (1987) 297-305.

Huang, X.; Chestang, B. L.; Brazel, Ch. S. Minimization of initial burst in poly(vinylalcohol) hydrogels by surface extraction and surface preferential cross-linking. *Int. J. Pharm.* 248 (2002) 183-192.

Hubbell, J. A.; Pathak, Ch. P.; Sawhney, A. S.; Desai, N. P.; Hossainy, S. F. A. Polymer gels for encapsulation of biological materials. Patente US2004195710 (2004).

Husson, I.; Leclerc, B.; Spenlehauer, G.; Veillard, M.; Couarraze, G. Modelling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane. *J. Control. Release* 17 (1991) 163-174.

Husson, I.; Lederer, B.; Spenlehauer, G.; Veillard, M.; Puisieux, F.; Couarraze, G. Influence of size polydispersity on drug release from coated pellets. *Int. J. Pharm.* 86 (1992) 113-121.

Jeong, B.; Bae, Y. H.; Lee, D. S.; Kim, S. W. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature* 388 (1997) 860-862.

Joshi, H. N.; Wilson, T. D. Calorimetric studies of dissolution of hydroxypropyl methylcellulose E5 (HPMC E5) in water. *J. Pharm. Sci.* 82 (1993) 1033-1038.

Kabra, B. G.; Gehrke, S. H. Synthesis of fast-response, temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide) gel. *Polym. Commun.* 32 (1991) 322-333.

Känen, P. N.; Lempää, S.; Aaltonen, M. L.; Jürjenson, H.; Veski, P.; Marvola, M. Citric acid as excipient in multiple-unit enteric-coated tablets for targeting drugs on the colon. *Int. J. Pharm.* 229 (2001) 155-162.

Kaur, M.; Srivastava, A. K. Photopolymerization: a review. *J. Macromol. Sci., Part C Polym. Rev.* 42 (2002) 481-512.

Kesavan, J. G.; Peck, G. E. Solid-state stability of theophylline anhydrous in theophylline anhydrous-polyvinylpyrrolidone physical mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (1996) 189-199.

Khare, A. R.; Peppas, N. A. Release behaviour of bioactive agents from pH-sensitive hydrogels. *J. Biomater. Sci. Polym.* 4 (1993) 275-289.

Kidchob, T.; Kimura, S.; Imanishi, Y. Thermo-responsive release from poly(Glu(Ome))-block-poly(Sar) microcapsules with surface-grafting of poly(N-isopropylacrylamide). *J. Control. Release* 50 (1998) 205-214.

Kikuchi, A.; Okano, T. Pulsatile drug release control using hydrogels. *Adv. Drug Del. Rev.* 54 (2002) 53-77.

Kim, S. J.; Lee, C. K.; Lee, Y. M.; Kim, S. I. Preparation and characterization of thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide)/poly(ethylene oxide) semi-interpenetrating polymer networks. *J. Appl. Polym. Sci.* 90 (2003) 3032-3036.

Kim, J. S.; Kim, M. S.; Park, H. J.; Lee, S.; Park, J. S.; Hwang, S. J. Statistical optimization of tamsulosin hydrochloride controlled release pellets coated with the blend of HPMCP and HPMC. *Chem. Pharm. Bull.* 55 (2007) 936-939.

Kleinebudde, P. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *Int. J. Pharm.* 109 (1994) 209-219.

Kohori, F.; Sakai, K.; Aoyagi, T.; Yokoyama, M.; Sakurai, Y.; Okano, T. Preparation and characterization of thermally responsive block copolymer micelles comprising poly(N-isopropylacrylamide-b-DL-lactide). *J. Control. Release* 55 (1998) 87-98.

Kojina, M.; Nakagami, H. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers. *J. Control. Release* 82 (2002) 335-343.

Kokofuta, E.; Wang, B.; Yoshida, R.; Khokhlov, A. R.; Hirata, M. Volume phase transition of polyelectrolyte gels with different charge distributions. *Macromolecules* 31 (1998) 6878-6884.

Kokubo, H.; Sekigawa, F.; Chiba, T.; Onda, Y. Cellulosic film coating composition for pharmaceutical tablets. *Patente EP 88-101108* (1988).

Kopecek, J. Hydrogel biomaterials: A smart future? *Biomaterials* 28 (2007) 5185-5192.

Korsmeyer, R.W.; Gurny, R.; Doelker, E.; Buri, P.; Peppas, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 15 (1983) 25-35.

Krogars, K.; Heinämäki, J.; Vesalahti, J.; Marvola, M.; Antikainen, O.; Yliruusi, J. Extrusion-spheronisation of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. *Int. J. Pharm.* 199 (2000) 187-194.

Kuckling, D.; Adler, H. J. P.; Arndt, K. F.; Ling, L.; Habicher, W. D. Temperature and pH dependent solubility of novel poly(N-isopropylacrylamide) copolymers. *Macromol. Chem. Phys.* 201 (2000) 273-280.

Kumar, S. M.; Chandrasekar, M. J. N.; Gopinath, R.; Srinivasan, R.; Nanjan, M. J.; Zures, B. In vitro and in vivo studies on HPMC-K-100 M matrices containing naproxen sodium. *Drug Del.* 14 (2007) 163-166.

Landín, M.; Rowe R. C.; York, P. Characterization of wet powder masses with mixer torque rheometer. 3. Nonlinear effects of shaft speed and sample weight. *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 557-560.

Law, M. F. L.; Deasy, P. B. Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45 (1998) 57-65.

Lecomte, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; Bodmeier, R. pH-sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: Importance of the type of core. *Biomacromolecules* 6 (2005) 2074-2083.

Lindner, H., Kleinebudde P. Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1994) 2-7.

Liu, Z.; Jiao, Y.; Zhang, Z. Calcium-carboxymethyl chitosan hydrogel beads for protein drug delivery system. *J. Appl. Polym. Sci.* 103 (2007) 3164-3168.

Lubrizol corporation. Boletín número 17, Noveon (2002). http://www.pharma.lubrizol.com/products/carbopol_974p_nf.asp (consultada en Abril 2008).

Maldonado-Santoyo, M.; Nuño-Donlucas, S. M.; Cesteros, L. C.; Katime, I. Miscibility and specific interactions in blends of poly(vinyl phenyl ketone hydrogenated) with poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene oxide). *J. Appl. Polym. Sci.* 91 (2004) 1887-1892.

Meyer, D. E.; Shin, B. C.; Kong, G. A.; Dewhirst, M. W.; Chilkoti, A. Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia. *J. Control. Release* 74 (2001) 213- 224.

Micromeritics, Instruction Manual Pore Size 9305. Micromeritics, Norcross (1984).

Mika, A. M.; Childs, R. F. Acid/base properties of poly(4-vinylpyridine) anchored within microporous membranes. *J. Membr. Sci.* 152 (1999) 129-140.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española 3ª Edición. Boletín Oficial del estado (2005).

Morris, E. R.; Cutler, A. N.; Ross-Murphy, S. B.; Rees, D. A. Concentration and shear rate dependence of viscosity in random coil polysaccharide solutions. *Carbohydr. Polym.* 1 (1981) 5.

Mours, M.; Winter, H. H. Mechanical spectroscopy of polymers. En *Experimental Methods in Polymer Science*, Tanaka T. (Ed.). Academic Press, San Diego (2000), pp. 495-546.

Mutalik, V.; Manjeshwar, L. S.; Wali, A.; Sairam, M.; Sreedhar, B.; Raju, K. V. S. N.; Aminabhavi, T. M. Aqueous-solution and solid-film properties of

poly(vinyl alcohol), poly(vinyl pyrrolidone), gelatin, starch, and carboxymethylcellulose polymers. *J. App. Polym. Sci.* 106 (2007) 765-774.

Nair, R.; Nyamweya, N.; Gönen, S.; Martínez-Miranda, L. J.; Hoag, S. W. Influence of various drugs on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone): A thermodynamic and spectroscopic investigation. *Int. J. Pharm.* 225 (2001) 83-96.

Neau S.H.; Chow M.Y.; Durrani M.J. Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P[®] NF resin. *Int. J. Pharm.* 131 (1996) 47-55.

Nesbitt, R. U. Effect of formulation components on drug release from multiparticulates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) 3207-3236.

Newton, J.M. The preparation of spherical granules by extrusion-spheronization. *S.T.P. Pharma* 6 (1990) 396-398.

Nguyen, K. T.; West, J. L. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials* 23 (2002) 4307-4314.

Nikolaeva, O.V.; Zoolshoev, Z.F.; Budtova, T.V.; Brestkin, Y.V.; Frenkel, S.Y. Rheological behavior of polymer solutions forming interpolymer complexes. *Polymer Sci. Ser. B.* 37 (1995) 519-521.

Nikolaeva, O.; Budtova, T.; Brestkin, Yu.; Zoolshoev, Z.; Frenkel, S. Rheological properties of an interpolymer complex formed between poly (acrylic acid) and methyl cellulose. *J. Appl. Polym. Sci.* 72 (1999) 1523-1528.

Nyamweya, N.; Hoag, S. W. Assessment of polymer-polymer interactions in blends of HPMC and film forming polymers by modulated temperature differential scanning calorimetry. *Pharm. Res.* 17 (2000) 625-631.

O'Connor, R. E.; Schwartz, J. B. Spheronization II: Drug release from drug-diluent mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 (1985) 1837-1857.

Okano, T.; Bae, Y. H.; Jacobs, H.; Kim, S. W. Thermally on-off switching polymers for drug permeation and release. *J. Control. Release* 11 (1990) 255-265.

Oral, E.; Peppas, N. A. Dynamic studies of molecular imprinting polymerizations. *Polymer* 45 (2004) 6163-6173.

Ostwald, W. Ueber die Geschwindigkeitsfunktion der Viskosität disperser Systeme. *I. Kolloid-Z.* 36 (1925) 99-117.

Otsuka, M.; Kaneniwa, N.; Kawakami, K.; Umezawa, O. Effect of surface characteristics of theophylline anhydrate powder on hygroscopic stability. *J. Pharm. Pharmacol.* 42 (1990) 606-610.

Parker, M. D.; York, P.; Rowe, R. C. Binder-substrate interactions in wet granulation. 1: The effect of binder characteristics. *Int. J. Pharm.* 64 (1990) 207-216.

Patel, V. R.; Amiji, M. M. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach. *Pharm. Res.* 13 (1996) 588-593.

Penzel, E.; Rieger, J.; Schneider, H. A. The glass transition temperature of random copolymers: 1. Experimental data and the Gordon-Taylor equation. *Polymer* 38 (1997) 325-337.

Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (2000) 27-46.

Pérez-Marcos, B.; Gutiérrez, C.; Gómez-Amoza, J.L.; Martínez-Pacheco, R.; Souto, C.; Concheiro, A. Usefulness of certain varieties of carbomer in the formulation of hydrophilic furosemide matrices. *Int. J. Pharm.* 67 (1991) 113-121.

Philippova, O. E.; Hourdet, D.; Audebert, R.; Khokhlov, A. R. pH-responsive gels of hydrophobically modified poly(acrylic acid). *Macromolecules* 30 (1997) 8278-8285.

Porter, S.C. Coating of pharmaceutical dosage forms. En: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20 edición, Gennaro, A. R. (Ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2000) pp. 894-902.

Qipeng, G.; Zhenhai, L. Phase behavior of polymer blends. *J. Therm. Anal. Calorim.* 59 (2000) 101-120.

Qiu, Y.; Park, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 53 (2001) 321-339.

Railkar, A. M.; Schwartz, J. B. Evaluation and comparison of a moist granulation technique to conventional methods. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26 (2000) 885-889.

Raines, C.L.; Newton, J.M.; Rowe, R.C. Extrusion of microcrystalline cellulose formulations. En: *Rheology of food, pharmaceutical and biological materials with general rheology*, Carter, R.F. (Ed), Elsevier Applied Science, London (1990) pp. 248-257.

Ranby, B.; Qu, B.; Shi W. Photocrosslinking. En: *Polymeric Materials Encyclopaedia* vol. 7, Salamone, J.C. (Ed.), CRC Press, Boca Raton FL (1996) pp. 5155-5168.

Ravve, A. *Principles of Polymer Chemistry*. Plenum Press, New York (1995) 24-25.

Reynolds, A. D. A new technique for the production of spherical particles. *Manuf. Chem. Aerosol News* June (1970) 40-43.

Risbud, M. V.; Hardikar, A. A.; Bhat, S. V.; Bhonde, R. R. pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinylpyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Control. Release* 68 (2000) 23-30.

Rodríguez, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ion-sensitive drug delivery systems. *J. Control. Release* 86 (2003) 253-265.

Rowe, R. C. Spheronization: a novel pill-making process?. *Pharm. Int.* 6 (1985) 119-123.

Rudolph, M. W.; Klein, S.; Beckert, T. E.; Petereit, H. U.; Dressman, J. B. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 51 (2001) 183-190

Rydholm, A. E.; Bowman, C. N.; Anseth, K. S. Degradable thiol-acrylate photopolymers: polymerization and degradation behavior of an in situ forming biomaterial. *Biomaterials* 26 (2005) 4495-4506.

Salsa, T.; Veiga, F.; Pina, M. E. Oral controlled release dosage forms I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Dug Dev. Ind. Pharm.* 23 (1997) 929-938.

Santos, H.; Veiga, F.; Pina, M.; Podczeck, F.; Sousa, J. Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. Pharm.* 246 (2002) 153-169.

Savage, G. V.; Clevenger, J. M. Radiation cured drug release controlling membrane. *Patente US 94-238115* (1996).

Scherzer, T.; Mueller, S.; Mehnert, R.; Volland, A.; Lucht, H. In-line determination of the conversion in acrylate coatings after UV curing using near-infrared reflection spectroscopy. *Nucl. Instrum. Meth. B.* 236 (2005) 123-129

Schild, H. G.; Tirrell, D. A. Microcalorimetric detection of low critical solution temperatures in aqueous polymer solutions. *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 4352-4356.

Schild, H. G. Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. *Prog. Polym. Sci.* 17 (1992) 163-249.

Schmaljohann, D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (2006) 1655-1670.

Schneider, H. A.; Rieger, J.; Penzel, E. The glass transition temperature of random copolymers: 2. Extension of the Gordon-Taylor equation for asymmetric T_g vs composition curves. *Polymer* 38 (1997) 1323-1337.

Schneider, H. A. The meaning of the glass temperature of random copolymers and miscible polymer blends. *J. Therm. Anal. Calorim.* 56 (1999) 983-989.

Schröder M., Kleinebudde P. Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41 (1995) 382-387.

Segurola, J.; Allen, N. S.; Edge, M.; McMahon, A.; Wilson, S. Photo-yellowing and discolouration of UV cured acrylated clear coatings systems: influence of photoinitiator type. *Polym. Degrad. Stabil.* 64 (1999) 39-48.

Sellergren, B.; Hall, A. Fundamental aspects on the synthesis and characterization of imprinted network polymers. En: *Molecularly Imprinted Polymers*, Sellergren, B. (Ed.). Elsevier, Amsterdam (2001) pp. 21-57.

Sen, M.; Yakar, A. Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly (N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels. *Int. J. Pharm.* 228 (2001) 33-41.

Sepassi, S.; Goodwin, D. J.; Drake, A. F.; Holland, S.; Leonard, G.; Martini, L.; Lawrence, M. J. Effect of polymer molecular weight on the production of drug nanoparticles. *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 2655-2666.

Shah, D.R.; Kabadi, M.; Pope, D.G.; Augsburger, L.L. Physico-mechanical characterization of the extrusion-spheronization process. Part II. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization. *Pharm. Res.* 12 (1995) 496-507.

Shivakumar, H. N.; Suresh, S.; Desai, B. G. Design and evaluation of controlled onset extended release multiparticulate systems for chronotherapeutic delivery of ketoprofen. *Indian J. Pharm. Sci.* 68 (2006) 76-82.

Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; Bodmeier, R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size. *J. Control. Release* 105 (2005) 226-239.

Siepmann, F.; Hoffmann, A.; Leclercq, B.; Carlin, B.; Siepmann, J. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *J. Control. Release* 119 (2007) 182-189.

Smithenry, D. W.; Kang, M. S.; Gupta, V. K. Telechelic poly(N-isopropylacrylamide): Polymerization and chain aggregation in solution. *Macromolecules* 34 (2001) 8503-8511.

Sousa, J. J.; Sousa, A.; Podczec, F.; Newton, J. M. Influence of process conditions on drug release from pellets. *Int. J. Pharm.* 144 (1996) 159-169.

Souto, C.; Alvarez, L.; Duro, R.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J. L.; Martínez Pacheco, R. Versatility of mixer torque rheometry predictions in extrusion-spheronization, 2nd World meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology. Paris (1998) 447-448.

Steckel, H.; Mindermann-Nogly, F. Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57 (2004) 107-114.

Stoica, F.; Miller, A.; Alexander, C.; Saiani, A. Thermo-responsive PNIPAAm copolymers with hydrophobic spacers. *Macromol. Symp.* 251 (2007) 33-40.

Suzuki, E.; Shimomura, K.; Sekiguchi, K. Thermomechanical study of theophylline and its hydrate. *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 493-497.

Takeuchi, H.; Thongborisute, J.; Matsui, Y.; Sugihara, H.; Yamamoto, H. Novel mucoadhesion tests for polymers and polymer-coated particles to design optimal mucoadhesive drug delivery systems. *Adv. Drug Del. Rev.* 57 (2005) 1583-1594.

Tan, Y. T. F.; Peh, K. K.; Al-Hanbali, O. J. Investigation of interpolymer complexation between Carbopol and various grades of polyvinylpyrrolidone and

effects on adhesion strength and swelling properties. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 4 (2001) 7-14.

Tanaka, T. Geles. *Investigación y Ciencia* 54 (1981) 76-91.

Tanaka, T.; Sato, E.; Hirokawa, Y.; Hirotsu, S.; Peetermans, J. Critical kinetics of volume phase transition of gels. *Phys. Rev. Lett.* 55 (1985) 2455-2458.

Tang, E. S. K.; Chan, L. W.; Heng, P. W. S. Coating of multiparticulates for sustained release. *Am. J. Drug Del.* 3 (2005) 17-28.

Tang, C.; Yin, L.; Yu, J.; Yin, Ch.; Pei, Y. Swelling behavior and biocompatibility of carbopol-containing superporous hydrogel composites. *J. Appl. Polym. Sci.* 104 (2007) 2785-2791.

Tapia, C.; Buckton, G.; Newton, J. M. Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix pellets, produced by extrusion/spheronisation. *Int. J. Pharm.* 92 (1993) 211-218.

Tasdelen, B.; Kayaman-Apohan, N.; Güven, O.; Baysal, B. M. Preparation of poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behaviour. *Int. J. Pharm.* 278 (2004) 343-351

Thomson, F. M. Storage of particulate solids. En: *Handbook of powder science and technology*, Fayed, M. E.; Otten, L. (Eds.), Van Nostrand Reinhold, New York (1984) 365-457.

Toki, I.; Sugiyama, T.; Miyake, M.; Yamagata, Y.; Yoshimura, H.; Takahashi, T. Properties of copolymers of acrylic acid with alkyl acrylate in aqueous system-effects of alkyl groups on gel-like behavior. *Polym. Preprints.* 41 (2000) 762-3.

Torres-Suárez, A. I.; Gil-Alegre, M. E. Wet granulation. En: *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*, Vol XVI, Swarbrick, J.; Boylan, J. C. (Eds.), Marcel Dekker (1995) 363-402.

Trivedi, N. H.; Rajan, M. G.; Johnson, J. R.; Shukla, A. J. Pharmaceutical approaches to preparing pelletized dosage forms using the extrusion-spheronization process. *Crit. Rev. Ther. Drug* 24 (2007) 1-40.

Tsuchida, E.; Abe, K. Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes. *Adv. Polym. Sci.* 45 (1982) 1-119.

Umprayn, K.; Chitropas, P.; Amarekajorn, S. Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) 45-61.

USP 29. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville (2006) 1721-1722.

Varshosaz, J.; Kennedy, R. A.; Gipps, E. M. Effect of binder level and granulating liquid on phenylbutazone pellets prepared by extrusion-spheronization. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 23 (1997) 611-618.

Vecchio, C.; Fabiani, F.; Sangalli, M. E.; Gazzaniga, A. Evaluation of time-temperature parameter effects on the structural characteristics of films obtained by aqueous polymeric dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23 (1997) 345-349.

Vervaet, C.; Baert, L.; Remon, J. P. Extrusion-spheronisation: a literature review. *Int. J. Pharm.* 116 (1995) 131-146.

Ward, J. H.; Peppas, N. A. Preparation of controlled release systems by free-radical UV polymerizations in the presence of a drug. *J. Control. Release* 71 (2001) 183-192.

Williams, C. G.; Malik, A. N.; Kim, T. K.; Manson, P. N.; Elisseeff, J. H. Variable cytocompatibility of six cell lines with photoinitiators used for polymerizing hydrogels and cell encapsulation. *Biomaterials* 26 (2005) 1211-8.

Yoo, M. K.; Seok, W. K.; Sung, Y. K. Characterization of stimuli-sensitive polymers for biomedical applications. *Macromol. Symp.* 207 (2004) 173-186.

Yoshida, R.; Sakai, K.; Okano, T.; Sakurai, Y. Drug release profiles in the shrinking process of thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide-co-alkyl methacrylate) gels. *Ind. Eng. Chem. Res.* 31 (1992) 2339-2345.

Yuk, S. H.; Bae, Y. H. Phase-transition polymers for drug delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug* 16 (1999) 385-423.

Zambito, Y.; Di Colo, G. Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices for colonic controlled drug delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 6 (2003) 274-281.

Zhang, J.; Peppas, N. Molecular interactions in poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropyl acrylamide) interpenetrating polymer networks. *J. Appl. Polym. Sci.* 82 (2001) 1077-1082.

Zhao, Y.; Yang, Y.; Yang, X.; Xu, H. Preparation and pH-sensitive swelling behavior of physically crosslinked polyampholyte gels. *J. Appl. Polym. Sci.* 102 (2006) 3857-3861.

Zheng, W.; Sauer, D.; McGinity, J. W. Influence of hydroxyethylcellulose on the drug release properties of theophylline pellets coated with Eudragit® RS 30 D. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (2005) 147-154.

Zhuang, Y.; Yang, H.; Wang, G.; Zhu, Z.; Song, W.; Zhao, H. Radiation polymerization and controlled drug release of polymer hydrogels with NIPA and NVP. *J. Appl. Polym. Sci.* 88 (2003) 724-729.

Zimm, K. R.; Schwartz, J. B.; Connor, E. O. Drug release from a multiparticulate pellet system. *Pharm. Dev. Tech.* 1 (1996) 37-42.

APÉNDICE

Tabla A1 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 25 (25%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
1.1	0,124(0,002)	0,110(0,005)
1.2	0,131(0,004)	0,119(0,005)
1.3	0,135(0,002)	0,126(0,013)
1.4	0,161(0,008)	0,148(0,008)
1.5	0,182(0,01)	0,148(0,009)
1.6	0,208(0,009)	0,181(0,011)
1.7	0,186(0,002)	0,163(0,002)
1.8	0,162(0,003)	0,127(0,006)

Tabla A2 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 25 (30%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
1.2	0,176(0,008)	0,201(0,007)
1.3	0,203(0,017)	0,209(0,011)
1.4	0,201(0,027)	0,189(0,005)
1.5	0,169(0,025)	0,159(0,008)
1.6	0,154(0,017)	0,127(0,006)

Tabla A3 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 30 (25%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
1.3	0,158(0,004)	0,147(0,005)
1.4	0,184(0,011)	0,169(0,002)
1.5	0,218(0,020)	0,191(0,016)
1.6	0,220(0,004)	0,196(0,003)
1.7	0,194(0,002)	0,159(0,003)

Tabla A4 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 30 (30%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
1.0	0,161(0,007)	0,154(0,010)
1.1	0,164(0,006)	0,157(0,011)
1.2	0,174(0,007)	0,160(0,011)
1.3	0,202(0,006)	0,181(0,014)
1.4	0,219(0,006)	0,186(0,010)
1.5	0,203(0,008)	0,163(0,011)

Tabla A5 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 90F (25%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
0.2	0,045(0,010)	0,051(0,007)
0.3	0,083(0,007)	0,121(0,005)
0.4	0,148(0,020)	0,134(0,006)
0.5	0,932(0,024)	0,853(0,026)
0.6	0,706(0,066)	0,730(0,084)
0.7	0,306(0,045)	0,322(0,022)

Tabla A6 Consistencia e intervalo de torsión de mezclas de celulosa microfina/PVP 90F (30%)/agua. Valores medios; entre paréntesis desviación estándar.

Volumen de agua (mL/g)	Torsión (Nm)	Intervalo de torsión (Nm)
0.1	0,091(0,021)	0,040(0,004)
0.2	0,064(0,002)	0,043(0,006)
0.3	0,041(0,004)	0,024(0,002)
0.4	2,971(0,023)	1,339(0,476)
0.5	1,465(0,162)	1,064(0,072)
0.6	0,966(0,024)	0,669(0,036)
0.7	0,873(0,004)	0,568(0,033)

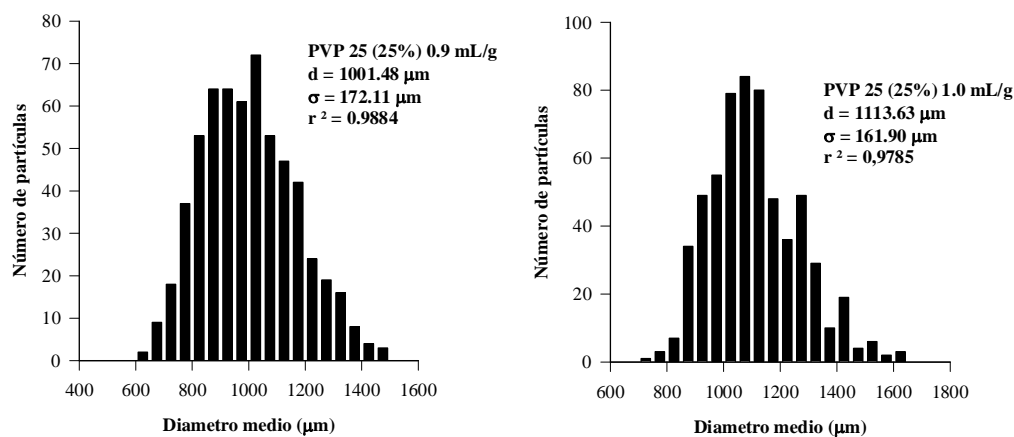


Figura A7 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 25 (25%) - CMF (75%) y humectadas con 0.9 mL/g y 1.0 mL/g de agua, respectivamente, y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A23 y A24).

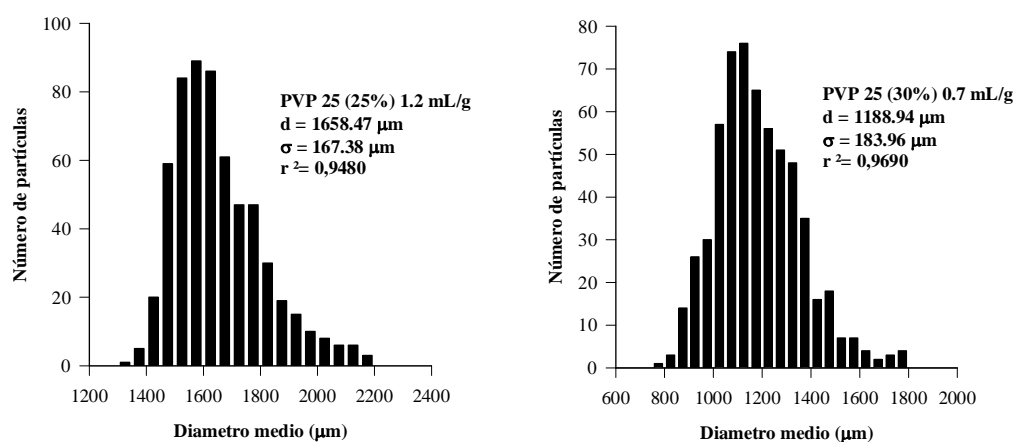


Figura A8 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 25 (25%) - CMF (75%) o PVP 25 (30%) - CMF (70%) y humectadas con 1.2 mL/g y 0.7 mL/g de agua, respectivamente, y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A25 y A26).

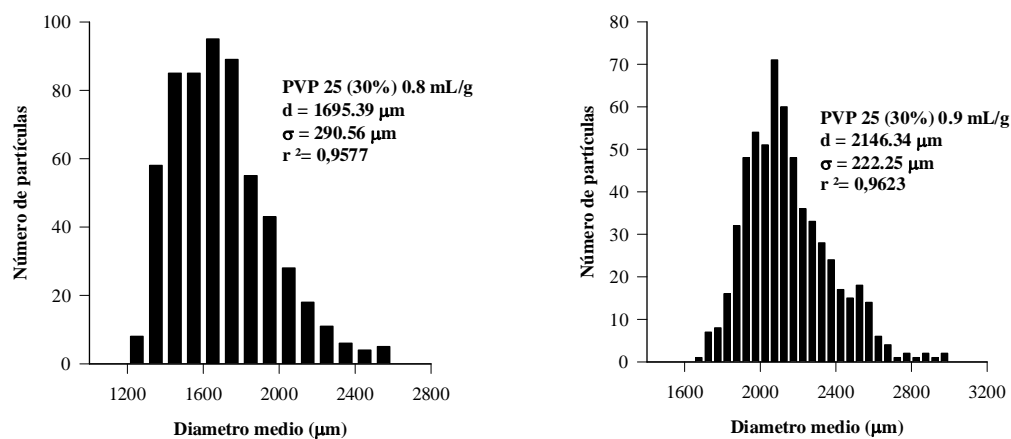


Figura A9 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 25 (30%) - CMF (70%) y humectadas con 0.8 mL/g y 0.9 mL/g de agua, respectivamente, y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A27 y A28).

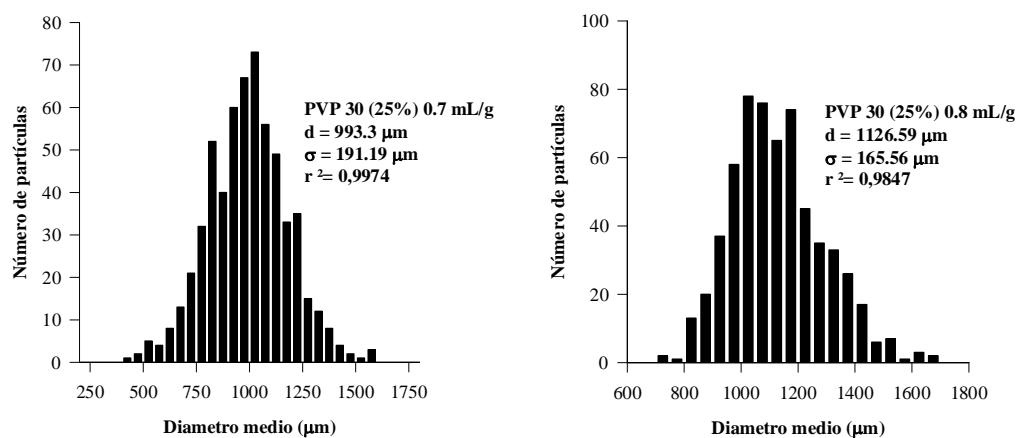


Figura A10 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 30 (25%) - CMF (75%) y humectadas con 0.7 mL/g y 0.8 mL/g y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A29 y A30).

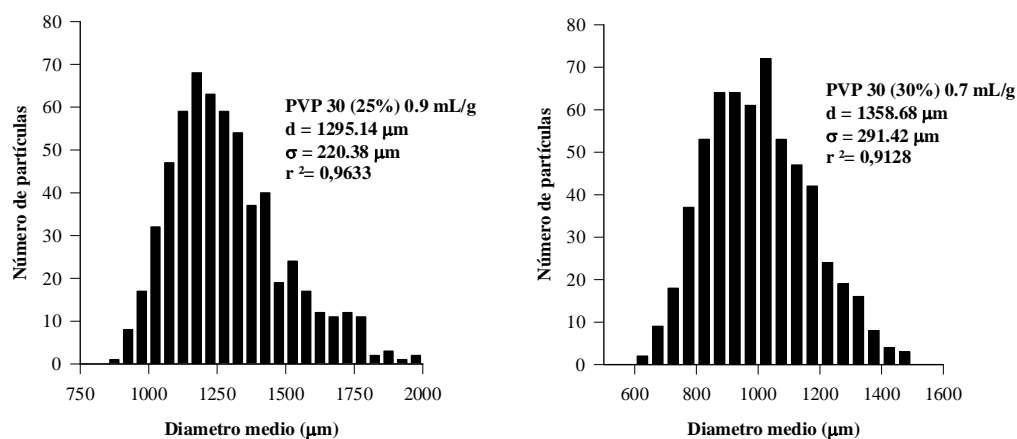


Figura A11 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 30 (25%) - CMF (75%) o PVP 30 (30%) - CMF (70%) y humectadas con 0.9 mL/g y 0.7 mL/g de agua, respectivamente, y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A31 y A32).

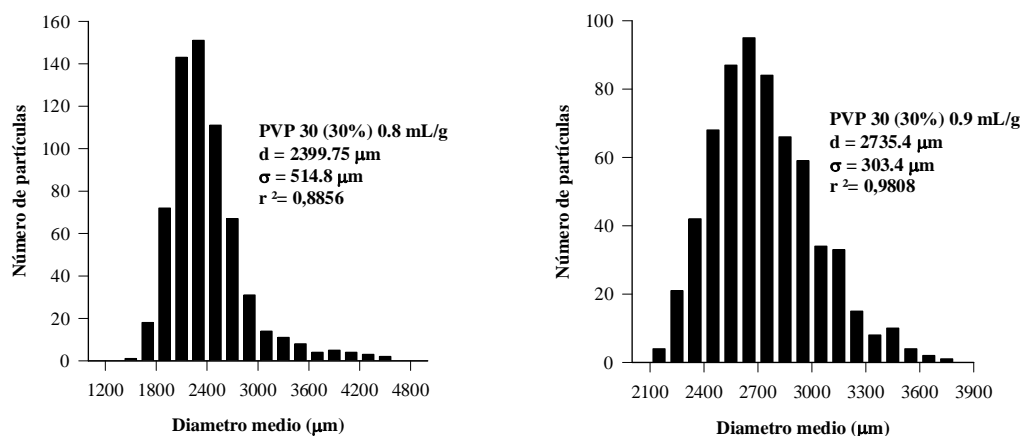


Figura A12 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP 30 (30%) - CMF (70%) y humectadas con 0.8 mL/g y 0.9 mL/g de agua, respectivamente, y resultados del ajuste a una distribución normal (datos en tablas A33 y A34).

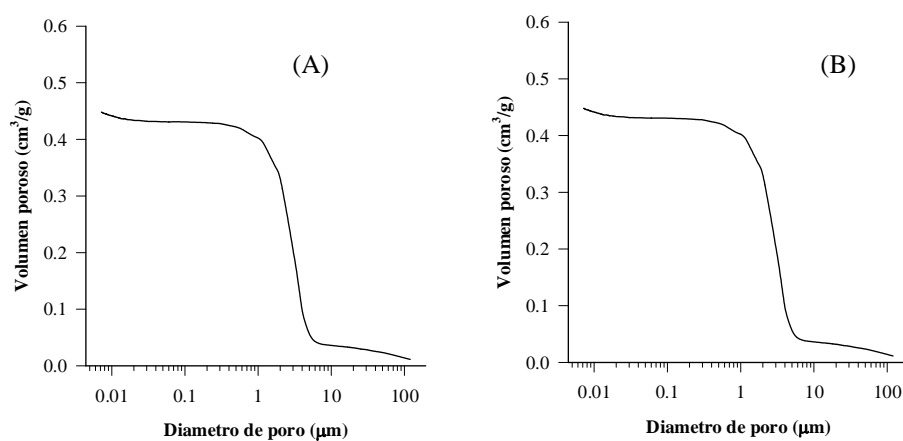


Figura A13 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP25 (25%) 0.9 mL/g (A) y PVP25 (25%) 1.0 mL/g (B).

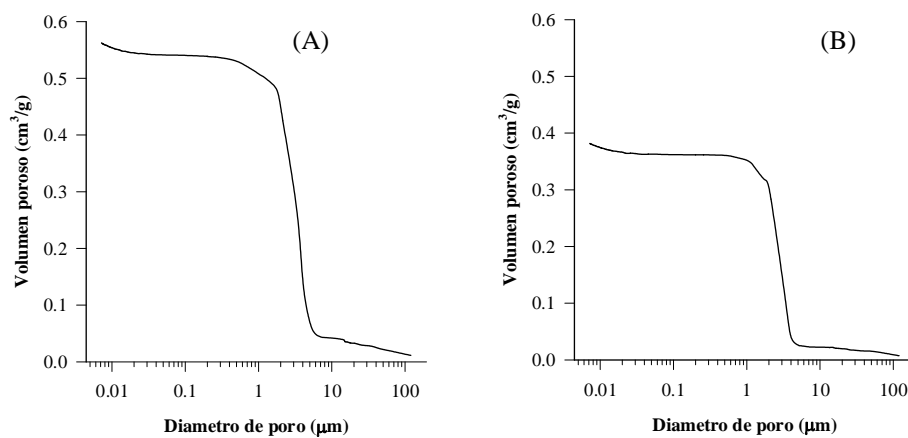


Figura A14 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP25 (25%) 1.2 mL/g (A) y PVP25 (30%) 0.7 mL/g (B).

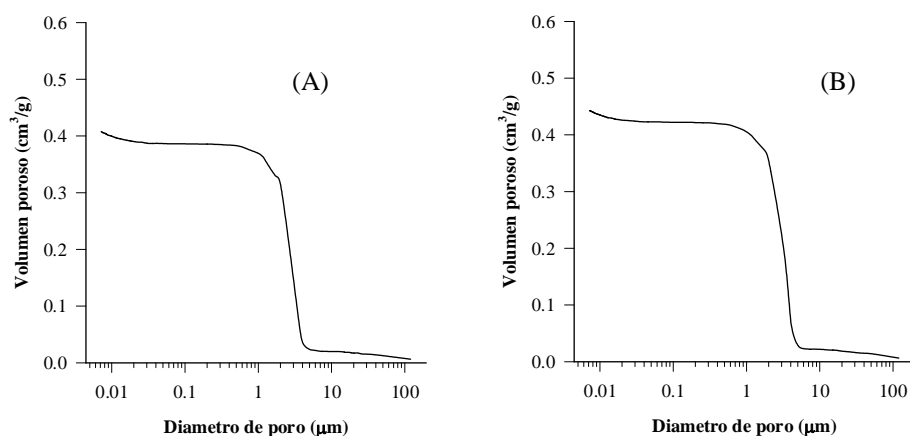


Figura A15 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP25 (30%) 0.8 mL/g (A) y PVP25 (30%) 0.9 mL/g (B).

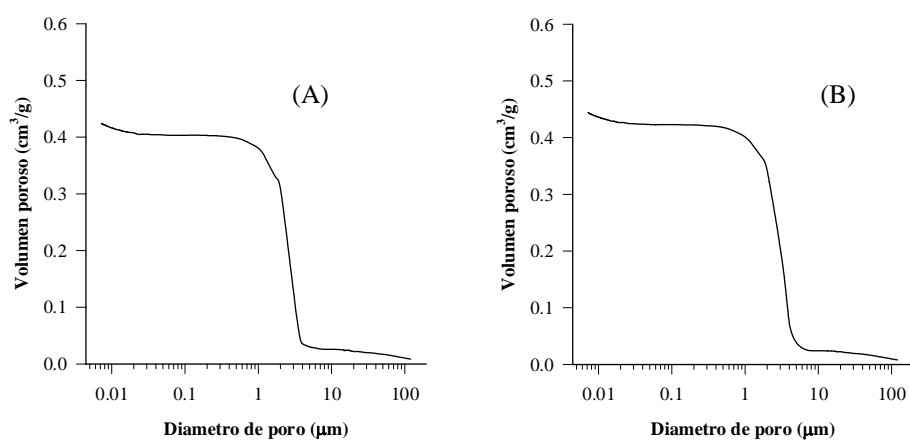


Figura A16 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP30 (25%) 0.7 mL/g (A) y PVP30 (25%) 0.8 mL/g (B).

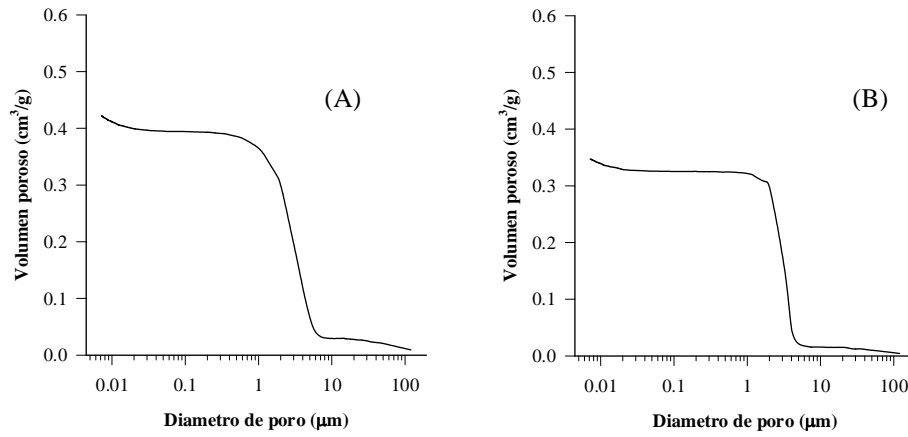


Figura A17 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP30 (25%) 0.9 mL/g (A) y PVP30 (30%) 0.7 mL/g (B).

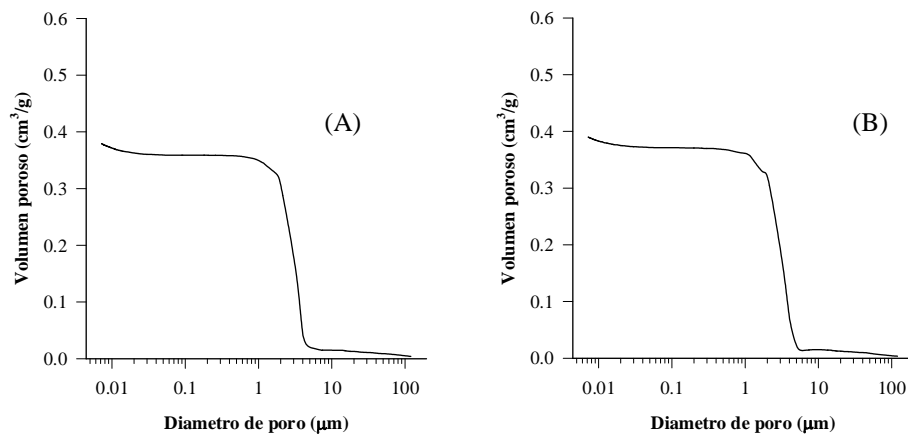


Figura A18 Distribución acumulada de tamaños de poro correspondiente a las formulaciones elaboradas con PVP30 (30%) 0.8 mL/g (A) y PVP30 (30%) 0.9 mL/g (B).

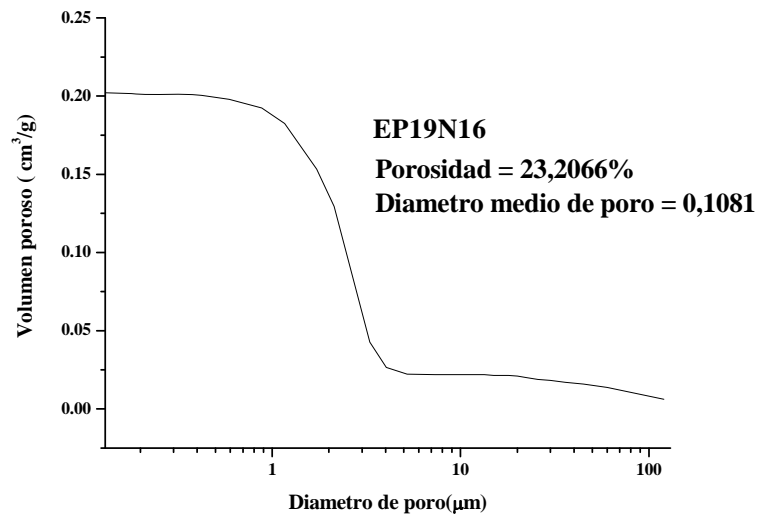


Figura A19 Distribución acumulada de tamaños de poro de la formulación EP19N16.

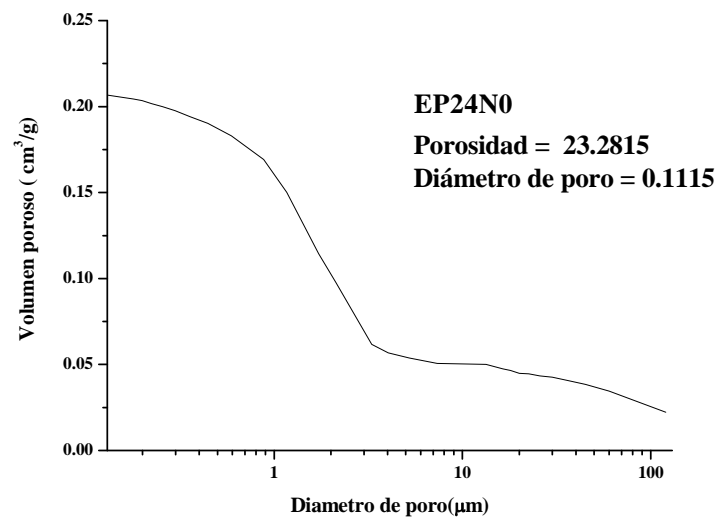


Figura A20 Distribución acumulada de tamaños de poro de la formulación EP24N0.

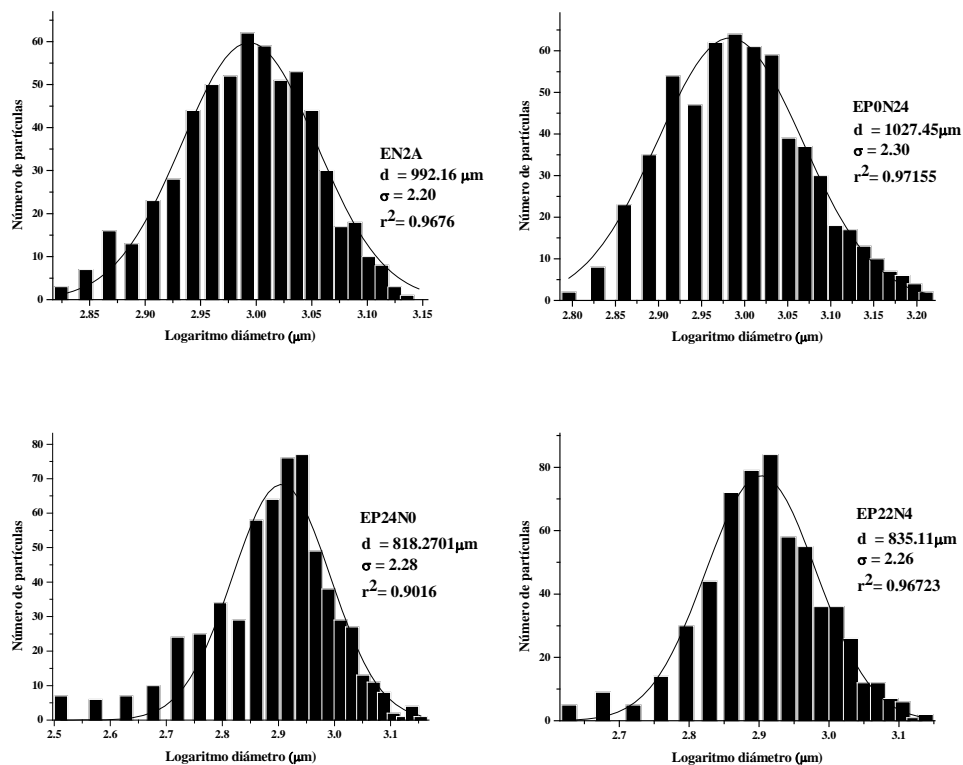


Figura A21. Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones EN2A, EP0N24, EP24N0, EP22N4 y resultados del ajuste a una distribución logarítmica normal (datos en tablas A35-A38).

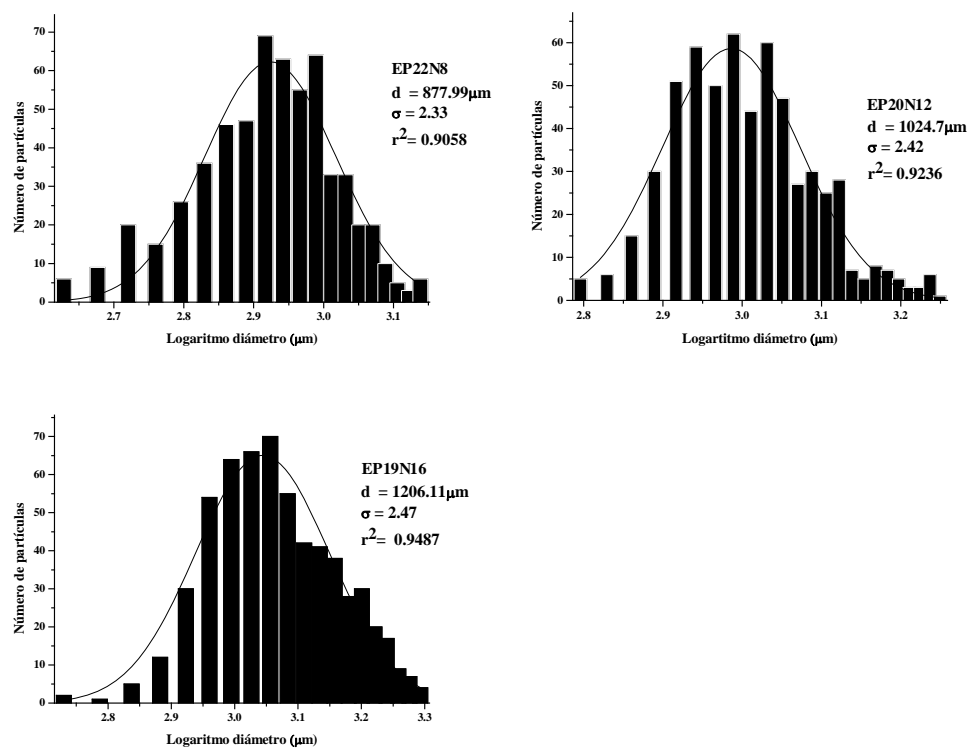


Figura A22 Distribución de tamaños correspondiente a las formulaciones EP22N8, EP20N12, EP19N16 y resultados del ajuste a una distribución logarítmica (datos en tablas A39-A41).

Tabla A23 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (25%) y humectada con 0.9 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
600-650	2
650-700	9
700-750	18
750-800	37
800-850	53
850-900	64
900-950	64
950-1000	61
1000-1050	72
1050-1100	53
1100-1150	47
1150-1200	42
1200-1250	24
1250-1300	19
1300-1350	16
1350-1400	8
1400-1450	4
1450-1500	3

Tabla A24 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (25%) y humectada con 1.0 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
700-750	1
750-800	3
800-850	7
850-900	34
900-950	49
950-1000	55
1000-1050	79
1050-1100	84
1100-1150	80
1150-1200	48
1200-1250	36
1250-1300	49
1300-1350	29
1350-1400	10
1400-1450	19
1450-1500	4
1500-1550	6
1550-1600	2
1600-1650	3
1650-1700	0

Tabla A25 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (25%) y humectada con 1.2 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
1300-1350	1
1350-1400	5
1400-1450	20
1450-1500	59
1500-1550	84
1550-1600	89
1600-1650	86
1650-1700	61
1700-1750	47
1750-1800	47
1800-1850	30
1850-1900	19
1900-1950	15
1950-2000	10
2000-2050	8
2050-2100	6
2100-2150	6
2150-2200	3

Tabla A26 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (30%) y humectada con 0.7 mL/g de agua.

Intervalo de frecuencia	Número de partículas
750-800	1
800-850	3
850-900	14
900-950	26
950-1000	30
1000-1050	57
1050-1100	74
1100-1150	76
1150-1200	65
1200-1250	56
1250-1300	51
1300-1350	48
1350-1400	35
1400-1450	16
1450-1500	18
1500-1550	7
1550-1600	7
1600-1650	4
1650-1700	2
1700-1750	3
1750-1800	4

Tabla A27 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (30%) y humectada con 0.8 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
1200-1300	8
1300-1400	58
1400-1500	85
1500-1600	85
1600-1700	95
1700-1800	89
1800-1900	55
1900-2000	43
2000-2100	28
2100-2200	18
2200-2300	11
2300-2400	6
2400-2500	4
2500-2600	5

Tabla A28 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP25 (30%) y humectada con 0.9 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
1650-1700	1
1700-1750	7
1750-1800	8
1800-1850	16
1850-1900	32
1900-1950	48
1950-2000	54
2000-2050	51
2050-2100	71
2100-2150	60
2150-2200	48
2200-2250	36
2250-2300	33
2300-2350	28
2350-2400	24
2400-2450	17
2450-2500	15
2500-2550	18
2550-2600	14
2600-2650	6
2650-2700	4
2700-2750	1
2750-2800	2
2800-2850	1
2850-2900	2
2900-2950	1

Tabla A29 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (25%) y humectada con 0.7 mL/g de agua.

Intervalo de frecuencia	Número de partículas
450-500	2
500-550	5
550-600	4
600-650	8
650-700	13
700-750	21
750-800	32
800-850	52
850-900	40
900-950	60
950-1000	67
1000-1050	73
1050-1100	56
1100-1150	49
1150-1200	33
1200-1250	35
1250-1300	15
1300-1350	12
1350-1400	8
1400-1450	4
1450-1500	2
1500-1550	1

Tabla A30 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (25%) y humectada con 0.8 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
750-800	1
800-850	13
850-900	20
900-950	37
950-1000	58
1000-1050	78
1050-1100	76
1100-1150	65
1150-1200	74
1200-1250	45
1250-1300	35
1300-1350	33
1350-1400	26
1400-1450	17
1450-1500	6
1500-1550	7
1550-1600	1
1600-1650	3

Tabla A31 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (25%) y humectada con 0.9 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
850-900	1
900-950	8
950-1000	17
1000-1050	32
1050-1100	47
1100-1150	59
1150-1200	68
1200-1250	63
1250-1300	59
1300-1350	54
1350-1400	37
1400-1450	40
1450-1500	19
1500-1550	24
1550-1600	17
1600-1650	12
1650-1700	11
1700-1750	12
1750-1800	11
1800-1850	2
1850-1900	3
1900-1950	1
1950-2000	2

Tabla A32 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (30%) y humectada con 0.7 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
800-900	1
900-1000	18
1000-1100	50
1100-1200	115
1200-1300	117
1300-1400	97
1400-1500	67
1500-1600	39
1600-1700	31
1700-1800	20
1800-1900	19
1900-2000	6
2000-2100	4
2100-2200	0
2200-2300	4
2300-2400	2
2400-2500	2

Tabla A33 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (30%) y humectada con 0.8 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
1400-1600	1
1600-1800	18
1800-2000	72
2000-2200	143
2200-2400	151
2400-2600	111
2600-2800	67
2800-3000	31
3000-3200	14
3200-3400	11
3400-3600	8
3600-3800	4
3800-4000	5
4000-4200	4
4200-4400	3
4400-4600	2

Tabla A34 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con CMF y PVP30 (30%) y humectada con 0.9 mL/g de agua.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
2100-2200	4
2200-2300	21
2300-2400	42
2400-2500	68
2500-2600	87
2600-2700	95
2700-2800	84
2800-2900	66
2900-3000	59
3000-3100	34
3100-3200	33
3200-3300	15
3300-3400	8
3400-3500	10
3500-3600	4
3600-3700	2
3700-3800	1

Tabla A35 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EN2A.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
650-685	3
685-720	7
720-755	16
755-790	13
790-825	23
825-860	28
860-895	44
895-930	50
930-965	52
965-1000	62
1000-1035	59
1035-1070	51
1070-1105	53
1105-1140	44
1140-1175	30
1175-1210	17
1210-1245	18
1245-1280	10
1280-1315	8
1315-1350	3

Tabla A36 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP0N24.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
650-700	8
700-750	23
750-800	35
800-850	54
850-900	47
900-950	62
950-1000	64
1000-1050	61
1050-1100	59
1100-1150	39
1150-1200	37
1200-1250	30
1250-1300	18
1300-1350	17
1350-1400	13
1400-1450	10
1450-1500	7
1500-1550	6
1550-1600	4

Tabla A37 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP24N0.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
350-400	13
400-450	20
450-500	30
500-550	54
550-600	79
600-650	113
650-700	142
700-750	200
750-800	264
800-850	340
850-900	417
900-950	466
950-1000	504
1000-1050	533
1050-1100	560
1100-1150	573
1150-1200	584
1200-1250	592
1250-1300	594
1300-1350	595
1350-1400	599
1400-1450	600

Tabla A38 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP22N4.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
450-500	9
500-550	5
550-600	14
600-650	30
650-700	44
700-750	72
750-800	79
800-850	84
850-900	58
900-950	55
950-1000	36
1000-1050	36
1050-1100	26
1100-1150	12
1150-1200	12
1200-1250	7
1250-1300	6
1300-1350	1

Tabla A39 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP22N8.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
450-500	9
500-550	20
550-600	15
600-650	26
650-700	36
700-750	46
750-800	47
800-850	69
850-900	63
900-950	55
950-1000	64
1000-1050	33
1050-1100	33
1100-1150	20
1150-1200	20
1200-1250	10
1250-1300	5
1300-1350	3

Tabla A40 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP20N12.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
650-700	6
700-750	15
750-800	30
800-850	51
850-900	59
900-950	50
950-1000	62
1000-1050	44
1050-1100	60
1100-1150	47
1150-1200	27
1200-1250	30
1250-1300	25
1300-1350	28
1350-1400	7
1400-1450	5
1450-1500	8
1500-1550	7
1550-1600	5
1600-1650	3
1650-1700	3
1700-1750	6

Tabla A41 Resultados del análisis granulométrico de la formulación elaborada con EP19N16.

Intervalos de frecuencia	Número de partículas
500-575	2
575-650	1
650-725	5
725-800	12
800-875	30
875-950	54
950-1025	64
1025-1100	66
1100-1175	70
1175-1250	55
1250-1325	42
1325-1400	41
1400-1475	38
1475-1550	28
1550-1625	30
1625-1700	20
1700-1775	17
1775-1850	9
1850-1925	7
1925-2000	4

Tabla A42 Valores medios (desviación estándar entre paréntesis) del porcentaje disuelto de teofilina a partir de la formulación EP24N0 (medio, agua).

TIEMPO	% TEOFILINA DISUELTA
15	11.37 (0.23)
30	19.29 (1.67)
45	38.36 (6.46)
60	57.05 (7.65)
90	70.18 (6.9)
120	81.68 (5.93)
150	91.89 (4.75)
180	94.29 (8.06)

Tabla A43 Valores medios (desviación estándar entre paréntesis) del porcentaje disuelto de teofilina a partir de la formulación EP0N24 (medio, agua).

TIEMPO	% TEOFILINA DISUELTA
15	39.20 (9.31)
30	68.42 (7.55)
45	82.76 (10.17)
60	89.90 (12.47)
90	95.28 (8.31)
120	95.65 (3.89)
150	96.64 (3.29)
180	99.21 (1.10)

Tabla A44 Valores medios (desviación estándar entre paréntesis) del porcentaje disuelto de teofilina a partir de la formulación EP19N16 (medio, agua).

TIEMPO	% TEOFILINA DISUELTA
15	9.53 (0.20)
30	15.23 (0.27)
45	26.47 (1.30)
60	39.81 (5.39)
90	65.47 (15.70)
120	76.41 (16.44)
150	85.53 (17.12)
180	90.52 (13.40)

Tabla A45 Valores medios (desviación estándar entre paréntesis) del porcentaje disuelto de teofilina a partir de la formulación EP19N16 (medio, HCl 0.1N).

TIEMPO	% TEOFILINA DISUELTA
15	9.73 (0.09)
30	16.17 (0.51)
45	31.81 (1.44)
60	50.10 (3.86)
90	77.84 (2.98)
120	90.40 (0.10)
150	96.54 (1.18)
180	97.88 (2.98)

**TEXTO DE LA TESIS, LA PATENTE Y LAS PUBLICACIONES
DERIVADAS DE LA TESIS, EN SOPORTE INFORMÁTICO**

TEXTO DE LA TESIS, LA PATENTE Y LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS, EN SOPORTE INFORMÁTICO

1. Tesis en formato pdf (**Tesis.pdf**)

2. Patente en formato pdf:

Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, Á.; Mayo-Pedrosa, M.; Barreiro-Iglesias, R.; Martínez-Pacheco, R. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos por fotopolimerización *in situ* de monómeros. *Patente* P200600757 (2006).

(**Texto patente P200600757.pdf**)

3. Artículos publicados en formato pdf:

Mayo-Pedrosa, M.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, Á. Thermorheological and glass transition properties of PNIPA/PVP and PNIPA/Carbopol blends. *J. Therm. Anal. Calorim.* 77 (2004) 681-693.

(JTAC Vol 77 2004.pdf)

Mayo-Pedrosa, M.; Alvarez-Lorenzo, C.; Lacík, I.; Martínez-Pacheco, R.; Concheiro, Á. Sustained release pellets based on poly (N-isopropyl acrylamide): Matriz and in situ photopolymerization-coated systems. *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 93-105.

(JPHSCI Vol 96 2007.pdf)

Mayo-Pedrosa, M.; Cachafeiro-Andrade, N.; Alvarez-Lorenzo, C.; Martínez-Pacheco, R.; Concheiro, Á. In situ photopolimerization-coated pellets for pH-dependent drug delivery. *Eur. Polym. J.* 44 (2008) 2629-2638.

(EPJ Vol 44 2008.pdf)

4. Software: Acrobat reader® 8.1.2 (Requisitos mínimos: Procesador: Intel® Pentium® III 700 MHz / Win 98 / Memoria RAM: 128 MB)